

**NOTA CONCEPTUAL**

**FARMACORRESISTENCIA DEL VIH**

**VIGILANCIA DE LA  
FARMACORRESISTENCIA  
DEL VIH EN ADULTOS QUE  
RECIBEN TRATAMIENTO  
ANTIRRETROVIRAL  
(FARMACORRESISTENCIA  
ADQUIRIDA DEL VIH)**

MARZO DEL 2014



**Organización  
Panamericana  
de la Salud**



**Organización  
Mundial de la Salud**

OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**



# **VIGILANCIA DE LA FARMACORRESISTENCIA DEL VIH EN ADULTOS QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (FARMACORRESISTENCIA ADQUIRIDA DEL VIH)**

MARZO DEL 2014



**Organización  
Panamericana  
de la Salud**



**Organización  
Mundial de la Salud**

OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

Edición original en inglés:  
*Surveillance of HIV drug resistance in adults receiving ART (acquired HIV drug resistance).*  
© World Health Organization, 2014  
ISBN 978-92-4-150707-3

### **Catalogación en la Fuente, Biblioteca Sede de la OPS**

Organización Panamericana de la Salud.

Vigilancia de la farmacorresistencia del VIH en los adultos que reciben tratamiento antirretroviral (farmacorresistencia adquirida del VIH). Washington, DC : OPS, 2015.

1. Fármacos Anti-VIH – uso terapéutico. 2. Farmacorresistencia Viral – efectos de drogas.  
3. Infecciones por VIH – epidemiología . 4. Infecciones por VIH – quimioterapia. 5. Vigilancia de la Población. I. Título.

**ISBN 978-92-75-31859-1**

**(Clasificación NLM : QV 268.5)**

©Organización Mundial de la Salud, 2015. Todos los derechos reservados.

La edición en español fue realizada por la Organización Panamericana de la Salud. Las solicitudes de autorización para reproducir, íntegramente o en parte, esta publicación deberán dirigirse a la Unidad de Comunicación (CMU), Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., EE. UU. ([www.paho.org/publications/copyright-forms](http://www.paho.org/publications/copyright-forms)). La Unidad de VIH, Hepatitis, Tuberculosis e Infecciones de Transmisión Sexual podrá proporcionar información sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

# ÍNDICE

Agradecimientos	v
Lista de siglas y abreviaturas	vi
Antecedentes	vii
1. Introducción	2
2. Objetivos	2
3. Generalidades de la estrategia de la encuesta	3
3.1 Método de la encuesta	3
3.2 Poblaciones de la encuesta	3
4. Resultados de la encuesta	4
4.1 Resultado 1a: Prevalencia de supresión de la viremia (menos de 1000 copias/ml) en las personas que reciben TARV	4
4.2 Resultado 1b: Prevalencia de supresión de la viremia (menos de 1000 copias/ml) en las personas que reciben un TARV de primera línea	4
4.3 Resultado 1c: Prevalencia de supresión de la viremia (menos de 1000 copias/ml) en las personas que reciben un TARV de primera línea que incluye INNTI	5
4.4 Resultado 2a: Medida de la retención de los pacientes a los 12 meses representativa a escala nacional	5
4.5 Resultado 2b: Prevalencia de supresión de la viremia (menos de 1000 copias/ml) en las personas que han recibido TARV durante 12 meses ( $\pm 3$ meses), ajustada en función de la retención (o estimación más desfavorable de la supresión de la viremia)	6
4.6 Resultado 3a: Prevalencia de FRVIH en las personas que reciben TARV y cuya viremia es $\geq$ a 1000 copias/mla	7
4.7 Resultado 3b: Prevalencia de FRVIH en las personas que reciben un TARV de primera línea y cuya viremia es $\geq$ a 1000 copias/ml	7
4.8 Resultado 3c: Prevalencia de FRVIH en las personas que reciben un TARV de primera línea que incluye INNTI y cuya viremia es $\geq$ a 1000 copias/ml	7
4.9 Resultado 4: Prevalencia de FRVIH en las personas que reciben TARV	8
5. ¿Cómo seleccionar los consultorios?	9
5.1 Muestreo de los consultorios muy pequeños o de difícil acceso	9
5.2 Representatividad regional	10
5.3 Países con muchos consultorios de TARV	10
6. Encuesta en adultos que han recibido tarv durante 12 meses ( $\pm 3$ meses)	11
6.1 Criterios de selección de los pacientes	11
6.1.1 Criterios de inclusión	11
6.1.2 Criterio de exclusión	11
6.2 Definición del tamaño muestral de la encuesta	11
6.2.1 Supuestos	11
6.2.2 Cálculo del tamaño muestral	12
6.2.3 Países que seleccionan todos los consultorios de TARVI	13

7. Encuesta en adultos que han recibido tarv como mínimo durante 48 meses	14
7.1 Criterios de selección de los pacientes	14
7.1.1 Criterios de inclusión	14
7.1.2 Criterio de exclusión	14
7.2 Definición del tamaño muestral de la encuesta	14
7.2.1 Supuestos	14
7.2.2 Cálculo del tamaño muestral	14
7.2.3 Países con pocos consultorios de TARV	15
8. Métodos de laboratorio	16
8.1 Obtención, manipulación, procesamiento y monitoreo de las muestras sanguíneas	16
8.2 Genotipificación de la FRVIH y garantía de la calidad de las secuencias	16
9. Cuestiones relativas a la ejecución	17
9.1 Duración de la encuesta, preselección y muestreo de los pacientes	17
9.2 Lista de las variables que se deben recoger	17
9.2.1 Información de los pacientes	17
9.2.2 Información de los consultorios	17
9.2.3 Información de la encuesta	19
9.3 Inscripción insuficiente de pacientes	19
9.4 Repetición de la encuesta	20
9.5 Herramientas de adaptación para los países	20
9.6 Realización simultánea de las encuestas de FRVIH adquirida y FRVIH previa al tratamiento	20
10. Análisis de los datos	21
<b>ANEXO 1</b>	
Anexo 1.1: Selección de los consultorios para la encuesta	22
Anexo 1.2: Garantía de representatividad de todas las regiones	24
Anexo 1.3: Estratificación	25
Anexo 1.4: Plan de análisis de los datos	27
Anexo 1.5: Notificación de los datos de farmacoresistencia del VIH	37
Anexo 1.6: Cálculo de una estimación de la retención representativa a escala nacional	38
<b>Apéndice estadístico</b>	
1. Cálculo del tamaño muestral: Prevalencia de supresión de la viremia en las personas que conforman la muestra	40
2. Cálculo de la contribución de la conglomeración del resultado por consultorios al efecto del diseño	41
3. Cálculo de la contribución de la documentación imperfecta de la ponderación al efecto del diseño	42
4. Otros factores que influyen sobre el efecto del diseño	43
5. Cálculo del tamaño muestral	43
6. Incorporación de la corrección para poblaciones finitas	44
7. Cálculo del tamaño muestral cuando se seleccionan todos los consultorios	45
8. Cálculo del tamaño muestral para una estimación de la retención que sea representativa a escala nacional	46
9. Estimación de la amplitud del intervalo de confianza del resultado 2b	47
10. Análisis de los datos	47

# AGRADECIMIENTOS

La presente orientación es un producto de la Red Mundial sobre Farmacorresistencia del VIH (HIVResNet) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y su grupo consultivo. El trabajo fue dirigido por Silvia Bertagnolio (OMS), Jhoney Barcarolo (consultor) y Michael Jordan (Universidad Tufts, Estados Unidos de América [EUA]) y recibió importantes aportes técnicos y revisiones del grupo básico de la HIVResNet (Emiliano Bissio, Argentina; Avelin Aghokeng, Camerún; Elliot Raizes, EUA; Andrea De Luca, Italia). Jos Perriens, el coordinador del Equipo de Tecnologías y Productos Básicos del Departamento del VIH de la OMS, tuvo a su cargo la supervisión general. Agradecemos a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, Atlanta) y al Grupo de Trabajo sobre Farmacorresistencia del VIH del PEPFAR (Plan de Emergencia

del Presidente [de los Estados Unidos] para el Alivio del Sida), por sus contribuciones fundamentales a la elaboración de este documento. Marcello Pagano y Natalie Exner (Universidad de Harvard, EUA) brindaron su apoyo en lo que atañe a los métodos estadísticos.

La elaboración y la publicación de este documento de orientación contaron con el respaldo económico de la Fundación Bill y Melinda Gates cuyo apoyo agradecemos sinceramente.

# LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

<b>ARV</b>	antirretroviral
<b>ATZ/r</b>	atazanavir reforzado con ritonavir
<b>CCI</b>	coeficiente de correlación intraconglomerados
<b>DRV/r</b>	darunavir reforzado con ritonavir
<b>EFV</b>	efavirenz
<b>EUA</b>	Estados Unidos de América
<b>FRA</b>	farmacorresistencia adquirida
<b>FRP</b>	farmacorresistencia previa al tratamiento
<b>FRVIH</b>	farmacorresistencia del VIH
<b>gl</b>	grados de libertad
<b>HIVdb</b>	Base de datos de farmacorresistencia del VIH de la Universidad de Stanford
<b>HIVResNet</b>	Red Mundial sobre Farmacorresistencia del VIH
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>ID</b>	número o código de identificación
<b>IDE</b>	número de identificación de la encuesta
<b>IM</b>	intervalo de muestreo
<b>INNTI</b>	inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa
<b>IN(t)TI</b>	inhibidores nucleotídicos e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa
<b>IP</b>	inhibidor de la proteasa
<b>kef</b>	tamaño muestral eficaz
<b>LPV/r</b>	lopinavir reforzado con ritonavir
<b>NVP</b>	nevirapina
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OPS</b>	Organización Panamericana de la Salud
<b>PPST</b>	muestreo con probabilidad proporcional a un sustituto del tamaño (en inglés <i>probability proportional to proxy size, PPPS</i> )
<b>PPT</b>	muestreo con probabilidad proporcional al tamaño (en inglés <i>probability proportional to size, PPS</i> )
<b>PTMI</b>	prevención de la transmisión maternoinfantil
<b>TARV</b>	tratamiento antirretroviral
<b>VIH</b>	virus de la inmunodeficiencia humana



## ANTECEDENTES

La farmacorresistencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) aparece cuando el virus se reproduce en presencia de fármacos antirretrovirales (ARV). Si la farmacorresistencia del VIH comienza a extenderse, es posible que los fármacos que se usan en la actualidad para tratar la infección por el VIH dejen de ser efectivos. Hasta la fecha, la magnitud de la farmacorresistencia del VIH (FRVIH) en los países que expanden el acceso al tratamiento antirretroviral (TARV) sigue siendo controlable. Sin embargo, la resistencia está aumentando lentamente: en África oriental, se han notificado recientemente tasas de resistencia a los ARV no nucleosídicos (como la nevirapina [NVP] y el efavirenz [EFV]) de 10%.

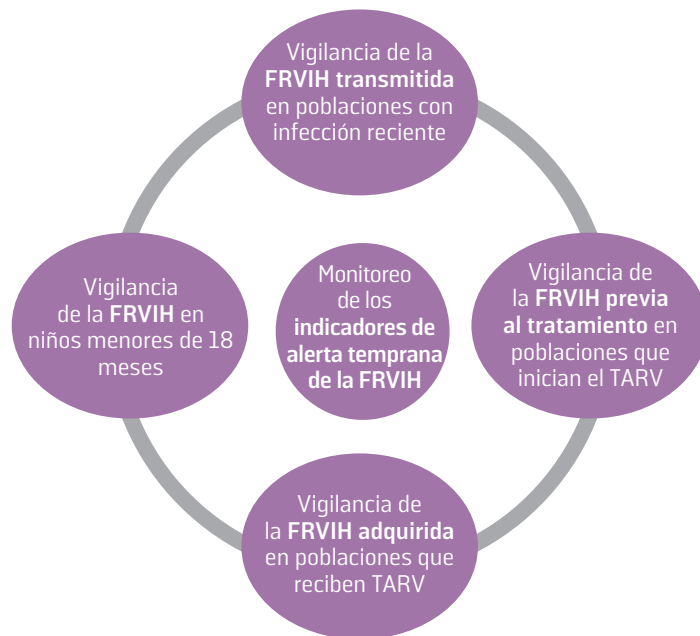
Con el propósito de obtener la máxima eficacia a largo plazo de los regímenes de TARV de primera línea y asegurar la sostenibilidad de los programas de tratamiento, es esencial reducir al mínimo la propagación de la FRVIH. Incluso en los entornos que cuentan con una gestión óptima del programa de TARV, cabe prever que surja cierto grado de FRVIH en las poblaciones que reciben fármacos ARV y que se transmitan virus farmacorresistentes a las personas sin infección previa. Por esta razón, la OMS recomienda que toda ampliación de escala del tratamiento de la infección por el VIH se asocie siempre a una evaluación exhaustiva de la aparición de FRVIH y de su transmisión. La Estrategia de Monitoreo y Vigilancia de la Farmacorresistencia del VIH de la OMS comporta cinco elementos centrales:

- i. El monitoreo de los indicadores de alerta temprana de la farmacorresistencia del VIH.
- ii. La vigilancia de la FRVIH en las poblaciones adultas con infección reciente (FRVIH transmitida).
- iii. La vigilancia de la FRVIH previa al tratamiento en las poblaciones de adultos que inician el TARV (FRVIH previa al tratamiento).
- iv. La vigilancia de la FRVIH adquirida en las poblaciones de adultos y niños que reciben TARV (FRVIH adquirida).
- v. La vigilancia de la FRVIH en los niños menores de 18 meses de edad que nunca han recibido TARV.

La Estrategia de la OMS de Monitoreo y Vigilancia de la FRVIH es un componente fundamental del enfoque de salud pública para el suministro del TARV. Al obtener datos a escala poblacional sobre la FRVIH en diferentes poblaciones, sus diversos elementos pueden fundamentar la adopción de decisiones programáticas, por ejemplo, con respecto a los tratamientos óptimos de primera y segunda línea destinados a los niños y a los adultos. La gestión de los fracasos terapéuticos (es decir, qué hacer cuando un paciente presenta un fracaso con un régimen determinado) se analiza en la nota de orientación sobre el TARV.

En el presente documento se describen métodos de evaluación de la FRVIH en las poblaciones adultas que reciben TARV (vigilancia de la FRVIH adquirida).

**Figura 1. Estrategia de vigilancia y monitoreo de la farmacorresistencia del VIH**



# 1. INTRODUCCIÓN

En los últimos diez años se han logrado progresos extraordinarios en materia de ampliación del acceso al TARV en los países de ingresos medianos y bajos. De menos de 300.000 personas que recibían TARV en los entornos de recursos limitados en diciembre del 2003, existen en la actualidad más de 9,7 millones. En el pasado, el punto central de la respuesta a la infección por el VIH fue una rápida ampliación de escala del tratamiento y ahora millones de personas han recibido TARV durante un período de tiempo considerable. Por consiguiente, es cada vez más importante llevar a cabo una evaluación estandarizada, que sea representativa a escala nacional y en diferentes momentos con el transcurso del tiempo de la proporción de personas que reciben medicamentos ARV y logran la supresión de la viremia y de la magnitud de aparición de farmacorresistencia del VIH en las personas que presentan un fracaso del TARV.

Los resultados de las encuestas que evalúan la farmacorresistencia adquirida (FRA) aportan una información fundamental sobre la eficacia de los programas para potenciar al máximo la supresión del virus, documentar la selección adecuada y el manejo óptimo de los tratamientos de segunda línea y brindar una apreciación sobre la medida en que los pacientes modifican sin necesidad el tratamiento. Con base en los resultados de las encuestas de FRA, los programas pueden detectar deficiencias en la prestación de los servicios y poner en práctica políticas de respuesta adaptadas, encaminadas a mejorar los resultados individuales y a escala de la población.

En la presente nota conceptual se describen métodos de evaluación representativa a la escala nacional del grado de supresión de la viremia y de aparición de farmacorresistencia en las poblaciones que reciben TARV, mediante la ejecución de una encuesta transversal.

## 2. OBJETIVOS

El principal propósito de esta encuesta es calcular estimaciones de prevalencia que sean representativas a escala nacional (con sus respectivos intervalos de confianza) en materia de: 1) supresión de la viremia y 2) farmacorresistencia del VIH en las poblaciones que han recibido TARV durante 12 meses ( $\pm 3$  meses) y durante 48 meses o más.

## 3. GENERALIDADES DE LA ESTRATEGIA DE LA ENCUESTA

### 3.1 Método de la encuesta

En la encuesta se aplica un método conocido como diseño con muestreo por conglomerados en dos etapas. En la primera etapa se selecciona un mínimo de 17 consultorios de una lista de todos los centros que suministran el TARV en el país. En la segunda, se escoge una muestra de pacientes elegibles en cada uno de los consultorios seleccionados. Se obtiene una muestra de sangre de los pacientes que participan en la encuesta, con el fin de realizar la determinación de la viremia. En las muestras que presenten una viremia igual o superior a 1000 copias/ml se practicará un estudio de genotipificación, con el objetivo de definir su situación frente a la FRVIH.

### 3.2 Poblaciones de la encuesta

La encuesta se puede llevar a cabo en las poblaciones que reciben el TARV en dos momentos diferentes:

1. en un punto temprano de evaluación, la encuesta se dirige a los adultos que han recibido el TARV durante 12 meses ( $\pm 3$  meses); y
2. en un punto tardío de evaluación, la encuesta se dirige a los adultos que han recibido el TARV como mínimo durante 48 meses.

Teniendo en cuenta que los pacientes no acuden al consultorio exactamente a los 12 meses, se concede un margen de  $\pm 3$  meses en el primer punto de evaluación de la encuesta, con el fin de favorecer su factibilidad. Además, en este lapso relativamente corto (de 9 meses a 15 meses) también se pueden evaluar resultados conexos con respecto a la supresión de la viremia, la FRVIH y la retención de los pacientes.<sup>1, 2</sup>

Comprender la magnitud de la viremia y la FRVIH en las poblaciones en un momento temprano del tratamiento, es primordial a fin de detectar en el programa las deficiencias que se deben corregir, con el propósito de procurar resultados terapéuticos óptimos. La evaluación de la viremia en los adultos en un punto más tardío, examina si la población ha conservado el grado de supresión de la viremia durante períodos superiores a un año y ofrece una oportunidad de caracterizar la FRVIH en esta población. En concreto, los adultos en quienes se detecta FRVIH y que han permanecido en TARV como mínimo durante 48 meses, pueden haber recibido un régimen terapéutico ineficaz durante más tiempo y en consecuencia, es posible que presenten mutaciones diferentes o diversos tipos de mutaciones (especialmente una acumulación de mutaciones de resistencia a los análogos de la timidina), en comparación con las poblaciones adultas en las cuales se detectó el fracaso del tratamiento 12 meses después de haberlo comenzado. Además, los datos existentes indican que en los pacientes que optan por tratamientos de segunda línea, la mayoría debe haber recibido antirretrovirales de primera línea como mínimo durante 48 meses y al evaluar la FRVIH en este momento, se puede optimizar la selección del nuevo régimen de tratamiento.<sup>3</sup>

Cada punto de evaluación exige una nueva muestra y un tamaño muestral específico (véanse las secciones 6 y 7). Los países pueden decidir realizar las encuestas en estos dos momentos del tratamiento de manera separada o simultánea.

1. Global update on HIV treatment 2013. Ginebra, World Health Organization, 2013.  
 2. Barth et al. (2011) Long-term outcome of an HIV-treatment programme in rural Africa: viral suppression despite early mortality. AIDS Research and Treatment, Volume 2011, Article ID 434375.

3. Paton N. et al. (2013) Presentation on Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy (EARNEST). International AIDS Conference 2013, Kuala Lumpur ([http://pag.ias2013.org/PAGMaterial/PPT/611\\_578/final3.pptx](http://pag.ias2013.org/PAGMaterial/PPT/611_578/final3.pptx) consultado el 6 de septiembre del 2013).

## 4. RESULTADOS DE LA ENCUESTA

A continuación en el cuadro 1 se presentan los resultados de esta encuesta a escala de la población. Todos los elementos se analizarán por separado para cada punto de evaluación.

**Cuadro 1: Resumen de los resultados de la encuesta**

	Resultados	Punto temprano de evaluación a los 12 meses ( $\pm 3$ meses)	Punto tardío de evaluación a los 48 meses y más
1a	Prevalencia de supresión de la viremia (menos de 1000 copias/ml) en las personas que reciben TARV.	X	X
1b	Prevalencia de supresión de la viremia (menos de 1000 copias/ml) en las personas que reciben un TARV de primera línea.	X	X
1c	Prevalencia de supresión de la viremia (menos de 1000 copias/ml) en las personas que reciben un TARV de primera línea que incluye INNTI.	X	X
2a	Medición de la retención de los pacientes a los 12 meses representativa a escala nacional.	X	
2b	Prevalencia de supresión de la viremia en las personas que reciben TARV, ajustada en función de la retención de los pacientes.	X	
3a	Prevalencia de FRVIH en las personas que reciben TARV y cuya viremia es $\geq$ a 1000 copias/ml.	X	X
3b	Prevalencia de FRVIH en las personas que reciben un TARV de primera línea y cuya viremia es $\geq$ a 1000 copias/ml.	X	X
3c	Prevalencia de FRVIH en las personas que reciben un TARV de primera línea que incluye INNTI y cuya viremia es $\geq$ a 1000 copias/ml.	X	X
4	Prevalencia de FRVIH en las personas que reciben TARV.	X	X

### 4.1 Resultado 1a: Prevalencia de supresión de la viremia (menos de 1000 copias/ml) en las personas que reciben TARV

El resultado 1a calcula la proporción de pacientes que logra la supresión de la viremia (menos de 1000 copias/ml), entre todas las personas de la muestra que cuentan con una prueba satisfactoria de medición de la viremia cuyo resultado es clasificable. El resultado 1a aporta una estimación de la prevalencia con un intervalo de confianza asociado de 95%.

### 4.2 Resultado 1b: Prevalencia de supresión de la viremia (menos de 1000 copias/ml) en las personas que reciben un TARV de primera línea<sup>4</sup>

El resultado 1b mide la proporción de pacientes de la muestra que reciben un TARV de primera línea y logran la supresión de la viremia (menos de 1000 copias/ml), entre todas las personas de la muestra que reciben un TARV de primera línea, que cuentan con una medición satisfactoria de la viremia cuyo resultado es clasificable.

Es importante evaluar la supresión de la viremia durante la administración del TARV de primera línea, pues un objetivo importante del programa es prolongar al máximo la duración de este tipo de tratamiento.

En los países donde todos los pacientes de la muestra reciben un TARV de primera línea, el resultado 1a es idéntico al resultado 1b. Los medicamentos de primera línea se definen en las directrices nacionales y pueden consistir en regímenes que incluyen inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI), inhibidores de la proteasa (IP) u otros tipos de regímenes.

4. El régimen de primera línea puede corresponder al primer tratamiento que se recetó al paciente o puede ser otro régimen de primera línea que se inició como sustitución. El tratamiento del paciente se sigue clasificando de primera línea, cuando el primer régimen se cambió por otro TARV de primera línea (sustitución intracalse), por ejemplo debido a reacciones adversas o a una toxicidad.

### 4.3 Resultado 1c: Prevalencia de supresión de la viremia (menos de 1000 copias/ml) en las personas que reciben un TARV de primera línea que incluye INNTI

El resultado 1c mide la proporción de pacientes de la muestra que reciben un TARV de primera línea que incluye INNTI y que logran la supresión de la viremia (menos de 1000 copias/ml), entre todas las personas de la muestra que reciben un TARV de primera línea que incluye INNTI, con una medición satisfactoria de la viremia cuyo resultado es clasificable.

En algunos países con programas más avanzados de suministro de TARV, como los que se aplican en Latinoamérica y el Caribe, donde este tratamiento se ha utilizado durante más de un decenio, una proporción importante de los pacientes tratados con medicamentos ARV recibe ahora asociaciones de medicamentos diferentes a los INNTI, como los inhibidores de la proteasa. En estos entornos, el resultado 1c es primordial con el fin de documentar la adopción de decisiones programáticas. El tamaño muestral necesario para el resultado 1c se debe ajustar aun más que con el resultado 1b, a fin de compensar la proporción de personas que reciben regímenes basados en medicamentos diferentes de los INNTI.

En los países donde todos los pacientes que inician el TARV reciben un régimen con INNTI, este resultado es idéntico al resultado 1b.

### 4.4 Resultado 2a: Medida de la retención de los pacientes a los 12 meses representativa a escala nacional

A diferencia del estudio de cohortes en el cual se evalúa un grupo de pacientes de manera continua en el transcurso del tiempo, en la encuesta transversal se excluye a los pacientes que ya no están recibiendo TARV, pues no se pueden observar, ya sea porque fallecieron, se perdieron de vista durante el seguimiento o interrumpieron el tratamiento. Este sesgo de supervivencia puede tener un efecto considerable en la interpretación del resultado 1a.

Con el propósito de corregir este eventual sesgo, es preciso contar con datos sobre la retención de los pacientes a los 12 meses que sean representativos a escala nacional.

El resultado 2a es una medida representativa a escala nacional de la retención de los pacientes al tratamiento a los 12 meses y se usará con el fin de ajustar la prevalencia observada de supresión de la viremia en las personas que reciben TARV, con respecto a la proporción de personas que ya no acuden a los consultorios y que por lo tanto no pueden participar en el muestreo. Es primordial asegurar que todos los datos de retención que se utilizan en el cálculo del resultado 2a sean de gran calidad y representativos a la escala nacional, de manera que respalden una interpretación adecuada para la formulación de políticas. Se pueden aplicar dos métodos en el cálculo y la notificación de este resultado, a saber:

1. *El censo:* Las directrices internacionales recomiendan que los países evalúen la retención de los pacientes al tratamiento a los 12 meses, mediante el análisis de los resultados de todos los adultos que iniciaron el TARV en un período de notificación determinado en todos los consultorios.<sup>5,6</sup> En los países donde se practica, la tasa nacional de retención que aporta este censo se puede usar en la notificación del resultado 2a.
2. *La encuesta:* El anexo 1.6 se dirige a los países donde no se pueden incluir en la evaluación de la retención todos los pacientes ni todos los consultorios y incluye instrucciones sobre la manera de obtener una estimación de la retención, que sea representativa a la escala nacional, mediante la extracción de información de los mismos consultorios seleccionados para la encuesta.

El resultado 2a no se debe informar cuando la evaluación nacional de la retención no se basa en un censo ni en los métodos descritos en el anexo 1.6.

5. Global AIDS response progress reporting 2012: Guidelines for construction of core indicators for monitoring the 2011 political declaration on HIV/AIDS. Ginebra, UNAIDS, 2011.

6. The President's Emergency Plan for AIDS Relief. Next generation indicators reference guide. Versión 1.1, 2009.

## 4.5 Resultado 2b: Prevalencia de supresión de la viremia (menos de 1000 copias/ml) en las personas que han recibido TARV durante 12 meses ( $\pm 3$ meses), ajustada en función de la retención (o la estimación más desfavorable de la supresión de la viremia)

Como se analizó arriba, es difícil interpretar de manera válida los resultados 1a, 1b y 1c cuando no se tienen en cuenta las diferencias de retención de los pacientes en un mismo país y entre los diferentes países. En consecuencia, con el objeto de examinar la evolución de la supresión de la viremia a escala nacional a lo largo del tiempo, comparar estas estimaciones con una norma mundial o cotejar el resultado de un país con el de otros países, el resultado 2b es una medida de la supresión de la viremia que asocia los datos transversales observados, con los datos sobre la retención de los pacientes al TARV.

Se cuenta con escasos datos sobre los resultados de la viremia o de la FRVIH en los pacientes que no se fidelizaron (o sea, los pacientes que se perdieron durante el seguimiento, interrumpieron el tratamiento o que fallecieron después de haber comenzado el TARV). Existen indicios de que una proporción de pacientes clasificados como perdidos durante el seguimiento, consiste en realidad en pacientes que se trasladaron a otro establecimiento sin aviso y continúan recibiendo

atención en un centro diferente. Un análisis sistemático de las publicaciones científicas puso en evidencia que de 33% a 48% de las personas perdidas durante el después de haber comenzado el TARV había fallecido y de 12% a 54% se había transferido y recibía atención en un centro diferente.<sup>7</sup> En Sur-áfrica, un estudio reveló que 13% de las personas que comenzaban el TARV se transfería a otro centro en los 2,5 primeros años.<sup>8</sup> Dadas las dificultades asociadas con la determinación precisa de los resultados en estos pacientes que ya no reciben atención, se asume que 0% es una cifra prudente de la tasa de supresión de la viremia en este grupo. Así, el resultado 2b representa la estimación más desfavorable de la supresión de la viremia.

En los países donde se calcula la retención a los 12 meses según alguno de los métodos descritos en el anexo 1.6, la estimación ajustada de la supresión de la viremia se realiza de la siguiente manera 1) se multiplican los datos de retención específicos de cada consultorio por los datos crudos de supresión de la viremia, específicos del consultorio y 2) se agregan los resultados de los diferentes consultorios. En el anexo 1.6 y el apéndice estadístico se puede consultar la información complementaria pertinente. La amplitud del intervalo de confianza de la tasa ajustada de supresión de la viremia corresponderá a los intervalos de confianza previstos de la prevalencia cruda de supresión de la viremia y de la medida de la retención.

### Recuadro 1: Ejemplo de interpretación de los resultados 2a y 2b

Suponga que el resultado 1a (esto es, la prevalencia cruda de supresión de la viremia en los pacientes fidelizados es 75% en el País A y 80% en el País B. Una comparación directa de las tasas de supresión en los pacientes fidelizados, indicaría que el País B presenta un desempeño promedio superior al del País A. Sin embargo, los datos del programa revelan que en el País A se logró la retención de 90% de los pacientes que habían iniciado el tratamiento cerca de 12 meses atrás y en el País B la tasa de retención fue solo 60%. En este caso, la prevalencia ajustada de supresión de la viremia en el País A será cerca de 67% (véase el anexo 1.4 con instrucciones detalladas sobre el análisis de los datos), pero en el País B la prevalencia ajustada sería alrededor de 48%. Esta comparación muestra que aunque el País B exhibe un resultado 1a más alto, dada su baja retención, la prevalencia nacional de supresión de la viremia en las personas que han recibido TAR durante 12 meses es probablemente mayor en el País A que en el País B. Si bien el resultado 2b ofrece una cifra agregada que resume la eficacia del programa en materia de supresión de la viremia y permite realizar comparaciones en el país con el transcurso del tiempo, es necesario interpretarlo en el contexto de sus componentes.

7. Brinkhof MW, Pujades-Rodríguez M, Egger M (2009). Mortality of patients lost to follow-up in antiretroviral treatment programmes in resource-limited settings: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 4:e5790.

8. Nglazi MD et al. (2013). Increasing transfers-out from an antiretroviral treatment service in South Africa: patient characteristics and rates of virological non-suppression. *PLoS One*, 8:e57907.

El resultado 2b no se debe notificar cuando la medida de la retención no se practicó a partir de un censo o siguiendo los métodos que se describen en el anexo 1.6.

Debido al carácter abierto del punto tardío de evaluación, no se calculará la retención de los pacientes que han recibido TARV durante 48 meses o más y el resultado 2b se calculará solo con respecto al punto temprano de evaluación.

#### 4.6 Resultado 3a: Prevalencia de FRVIH en las personas que reciben TARV y cuya viremia es $\geq$ a 1000 copias/ml)

El resultado 3a calcula la proporción de personas de la muestra con una viremia igual o superior a 1000 copias/ml en quienes se detectó farmacorresistencia,<sup>9</sup> entre todas las personas de la muestra cuya viremia es igual o superior a 1000 copias/ml y obtuvieron una genotipificación satisfactoria.

El diseño de la encuesta no prevé alcanzar una determinada amplitud del intervalo de confianza para este resultado, pues se necesitaría una muestra de gran tamaño, ya que en este caso solo se puede incluir a los pacientes en quienes fracasó la supresión de la viremia.

#### 4.7 Resultado 3b: Prevalencia de FRVIH en las personas que reciben un TARV de primera línea y cuya viremia es $\geq$ a 1000 copias/ml

El resultado 3b calcula la proporción de pacientes de la muestra con una viremia igual o superior a 1000 copias/ml, en quienes se detectó farmacorresistencia<sup>10</sup> y reciben un TARV de primera línea, entre todas las personas de la muestra con una viremia igual o superior a 1000 copias/ml que reciben un TARV de primera línea y obtuvieron una genotipificación satisfactoria.

Esta distinción es primordial, pues es muy probable que la prevalencia y los tipos de FRVIH sean diferentes en los pa-

cientes con fracaso de un tratamiento de primera o de segunda línea y por lo tanto se necesitan mediciones exactas a fin de documentar una selección óptima del régimen terapéutico. Es importante anotar que como se trata de un subanálisis del resultado 3a, el cálculo del resultado 3b no precisa la recogida de datos complementarios. Los medicamentos de primera línea se definen en las directrices nacionales y pueden consistir en regímenes que incluyen INNTI, IP u otros tipos de regímenes. En los países donde todos los pacientes de la muestra reciben una asociación de primera línea, los resultados 3a y 3b serán idénticos.

El diseño de la encuesta no prevé alcanzar una determinada amplitud del intervalo de confianza para el resultado 3b por las mismas razones analizadas con relación al resultado 3a. Sin embargo, en la fase del análisis se pueden agregar los datos a escala regional o mundial con el fin de obtener una muestra de un tamaño suficiente que permita obtener una estimación con un intervalo de confianza aceptable.

#### 4.8 Resultado 3c: Prevalencia de FRVIH en las personas que reciben un TARV de primera línea que incluye INNTI y cuya viremia es $\geq$ a 1000 copias/ml

El resultado 3c calcula la proporción de personas de la muestra con una viremia igual o superior a 1000 copias/ml en quienes se detectó farmacorresistencia<sup>11</sup> y que reciben un TARV de primera línea que incluye INNTI, entre todas las personas de la muestra con una viremia igual o superior a 1000 copias/ml, que reciben un TARV de primera línea basado en INNTI y que obtuvieron una genotipificación satisfactoria.

De igual manera que en el caso del resultado 1c, en los países donde una proporción de personas comienza regímenes de TARV de primera línea que no incluyen INNTI, este resultado se debe calcular de manera independiente y el tamaño

9. Se define "cualquier FRVIH" como la resistencia del VIH a uno o varios de los siguientes fármacos o clases de fármacos: la nevirapina, el efavirenz, cualquier inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa inversa, el darunavir reforzado con ritonavir, el lopinavir reforzado con ritonavir o el atazanavir reforzado con ritonavir. Las secuencias clasificadas como resistencia de grado bajo, intermedio o alto, conforme a la base de datos de resistencia del VIH de la Universidad de Stanford, se agrupan como "farmacorresistencia del VIH".

10. Se define "cualquier FRVIH" como la resistencia del VIH a uno o varios de los siguientes fármacos o clases de fármacos: la nevirapina, el efavirenz, cualquier inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa inversa, el darunavir reforzado con ritonavir, el lopinavir reforzado con ritonavir o el atazanavir reforzado con ritonavir. Las secuencias clasificadas como resistencia de grado bajo, intermedio o alto, conforme a la base de datos de resistencia del VIH de la Universidad de Stanford, se agrupan como "farmacorresistencia del VIH".

11. Se define la resistencia a los INNTI con respecto a la nevirapina, el efavirenz o ambos. Las secuencias clasificadas como resistencia de grado bajo, intermedio o alto, conforme a la base de datos de farmacorresistencia del VIH de la Universidad de Stanford, se agrupan como "farmacorresistencia del VIH".

de la muestra se debe ajustar en función de la proporción de personas que reciben regímenes basados en medicamentos diferentes a los INNTI.

En los países donde todos los pacientes que comienzan el TARV reciben un régimen basado en INNTI, este resultado es idéntico al resultado 3b.

## 4.9 Resultado 4: Prevalencia de FRVIH en las personas que reciben TARV

El resultado 4 calcula la proporción de personas de la muestra que presentan una viremia igual o superior a 1000 copias/ml en quienes se detecta FRVIH,<sup>12</sup> entre todas las personas de la muestra que cuentan con una medición satisfactoria de la viremia y cuyo resultado es clasificable. A diferencia del resultado 1a, en el resultado 4 no se define a priori un intervalo de confianza.

Todos los resultados se deben calcular teniendo en cuenta las tasas de inscripción de pacientes observadas durante la encuesta, una eventual baja tasa de inclusión en algún consultorio, la tasa de fracaso de la amplificación para la determinación de la viremia por consultorio y el fracaso de la genotipificación. En el análisis se deben tomar en consideración estos elementos, mediante ajustes de los ponderadores de la encuesta (en el anexo 1.4 se presenta un ejemplo de análisis de los datos y en el apéndice estadístico se puede consultar la documentación técnica complementaria).

---

12. Se define "cualquier FRVIH" como la resistencia del VIH a uno o varios de los siguientes fármacos o clases de fármacos: la nevirapina, el efavirenz, cualquier inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa inversa, el darunavir reforzado con ritonavir, el lopinavir reforzado con ritonavir o el atazanavir reforzado con ritonavir. Las secuencias clasificadas como resistencia de grado bajo, intermedio o alto, conforme a la base de datos de resistencia del VIH de la Universidad de Stanford, se agrupan como "farmacorresistencia del VIH".



## 5. ¿CÓMO SELECCIONAR LOS CONSULTORIOS?

Como se analizó en la sección 3, la estrategia de esta encuesta se basa en un método conocido como diseño por conglomerados en dos etapas. La primera etapa consiste en seleccionar los consultorios de TARV donde se llevará a cabo la encuesta. Con el propósito de lograr una estimación de la prevalencia que sea representativa a escala nacional, es preciso escoger los consultorios mediante un muestreo aleatorio.

En el primer paso de la selección de los consultorios se crea un marco de muestreo, mediante la elaboración de un listado de los consultorios que suministran TARV en el país (como se explica abajo), con el número respectivo de personas que recibían este tratamiento en cada consultorio al final del año anterior a la encuesta. En algunos casos los pacientes se vinculan formalmente a un consultorio y se cuentan como si acudiesen a este consultorio, pero en realidad reciben la atención en un puesto de salud satélite. En estas circunstancias, es importante enumerar además por separado los puestos de salud satélites en el marco de muestreo, con el número real de pacientes que acuden a cada uno de ellos.

La composición de la lista de consultorios a partir de la cual se escogerán los centros de la encuesta depende de las poblaciones del estudio:

1. En los países que realizan la encuesta solo en las personas que han recibido TARV durante 12 meses ( $\pm 3$  meses) se deben enumerar todos los consultorios que suministran este tratamiento en el país.
2. En los países que realizan la encuesta solo en las personas que han recibido TARV como mínimo durante 48 meses se debe restringir la tabla de muestreo sistemático a los consultorios que han estado en funcionamiento por lo menos durante 48 meses. De esta forma se potenciará al máximo la probabilidad de obtener el tamaño muestral necesario en cada consultorio.
3. En los países donde se analizan de manera simultánea ambos puntos de evaluación, el marco de muestreo se estratificará en dos categorías en función de la antigüedad del consultorio (por ejemplo, todos los consultorios que han funcionado durante menos de 48 meses y todos los consultorios que han funcionado durante más de 48 meses). Se ha creado

una función de cálculo en Excel con el objeto de ayudar a los países a optimizar la distribución de los consultorios en estos dos estratos y a reducir al mínimo el número de centros de donde se deben obtener muestras, a fin de alcanzar los intervalos de confianza previstos en ambos puntos de evaluación (véase la sección 9.5).

En el anexo 1.1 se describe desde el punto de vista operativo el procedimiento de elaboración de la tabla de muestreo sistemático destinado a la selección de los consultorios. El método que se recomienda en el muestreo de los consultorios se denomina muestreo con probabilidad de selección proporcional a un sustituto del tamaño. En este tipo de muestreo, los consultorios se escogen de manera proporcional al número total de pacientes que reciben TARV en cada consultorio. Los consultorios que suministran el TARV a más pacientes tendrán mayores probabilidades de ser escogidos que los consultorios más pequeños. En el apéndice estadístico se puede consultar la información técnica pertinente sobre el muestreo.

Las características de la encuesta, incluidos los criterios de selección de los pacientes y los requisitos del tamaño muestral, difieren en función del punto de evaluación que se analiza (o sea, 12 meses ( $\pm 3$  meses) o 48 meses y más).

### 5.1 Muestreo de los consultorios muy pequeños o de difícil acceso

En ciertos países pueden existir algunos consultorios con poblaciones extremadamente pequeñas de pacientes que reciben TARV o consultorios cuyo acceso es difícil por diversas razones, como la inestabilidad política o el aislamiento geográfico. Aunque no es aconsejable, unos países pueden considerar la posibilidad de excluir algunos de estos consultorios de la tabla de muestreo sistemático debido a las dificultades logísticas y los problemas de baja tasa de inscripción.

En general, se supone que cuando estos consultorios representan menos de 10% de la población que recibe TARV en el país, se pueden excluir de la tabla de muestreo sistemático. Con este umbral se busca limitar el sesgo que podría introducir su exclusión en los resultados finales.

En este caso, la exclusión de la tabla de muestreo sistemático se debe hacer a priori (y no después de haber escogido el consultorio). Todo informe técnico sobre la encuesta debe incluir una lista de los centros excluidos y las razones de su exclusión.

En otros casos, cuando más de 10% de la población de interés acude a estos consultorios, no es aconsejable excluirlos del conjunto de consultorios que han de participar en el muestreo de la encuesta.

Por ejemplo, suponga que en un país se excluyen los consultorios de difícil acceso, los cuales representan 10% de la población de pacientes. En este país, la prevalencia de supresión de la viremia en los consultorios restantes de la tabla de muestreo fue 90%. Cuando la prevalencia de supresión de la viremia en los consultorios excluidos y de difícil acceso era también 90%, la prevalencia real de supresión de la viremia en toda la población era 90%; por lo tanto, al excluir estos consultorios no se introdujo ningún sesgo en la estimación nacional de la prevalencia. Sin embargo, cuando la prevalencia de supresión de la viremia en los consultorios excluidos y de difícil acceso era mucho menor, por ejemplo 70%, la prevalencia real de supresión de la viremia en toda la población habría sido 88%. La encuesta realizada en los consultorios de la tabla de muestreo sobrestimaría la prevalencia de supresión de la viremia (90% frente a 88%), pero la magnitud de este sesgo es leve cuando el porcentaje de la población de pacientes excluidos es bajo (<10%) y es pequeña la diferencia de prevalencia entre las poblaciones incluidas y las excluidas.

En general, cuando los pacientes excluidos presentan una prevalencia de supresión de la viremia diferente a la prevalencia de los pacientes observados, se introducirá un sesgo en la estimación de la prevalencia nacional.

## 5.2 Representatividad regional

Los países que prefieren obtener estimaciones de la supresión de la viremia que sean específicas de las regiones deben realizar una encuesta independiente en cada zona de interés. Sin embargo, cuando la meta no consiste en establecer inferencias específicas por región, sino en equilibrar la carga administrativa y obtener algún grado de representatividad regional, es posible lograrlo mediante el uso de la estratificación implícita por región. En la práctica, se puede lograr este objetivo elaborando un listado de los consultorios por zonas

administrativas o geográficas antes de la selección (véase el anexo 1.1). Los consultorios se escogerán de manera proporcional al tamaño de la región. Es importante señalar que este método no permite obtener cálculos específicos por región ni permite siempre la representatividad geográfica de todas las regiones. Cuando un país prefiere asegurar la representatividad como mínimo de un consultorio por cada zona de interés, puede lograrlo mediante el método descrito en el anexo 1.2. Cuando es pertinente el conocimiento de la prevalencia de supresión de la viremia en función de otras características para la adopción de decisiones a escala nacional (por ejemplo, zona rural frente a zona urbana), los países pueden considerar aplicar una estratificación formal en la etapa del diseño (véase el anexo 1.3).

## 5.3 Países con muchos consultorios de TARV

Los países con un gran número de consultorios que suministran el TARV (por ejemplo, más de 1000) no tienen la obligación de seleccionar más de 40 consultorios con el fin obtener una estimación de la prevalencia que sea representativa a la escala nacional, cuando se da por sentado que el grado de heterogeneidad de los consultorios concuerda con los datos mundiales existentes. Sin embargo, en los países más grandes la heterogeneidad entre los consultorios puede ser mayor que en los países más pequeños. En consecuencia, se recomienda que los países más grandes incluyan en el muestreo no menos de 30 consultorios y pueden escoger un número mayor a fin de obtener una conclusión más precisa, cuando cuentan con los recursos necesarios. Otra opción, cuando los países más grandes deciden establecer informes específicos por región con una precisión determinada, es considerar la posibilidad de realizar encuestas independientes en cada región. Estas encuestas específicas por región aportan por lo general cifras nacionales más precisas cuando se agregan los datos de las diferentes regiones.

## 6. ENCUESTA DE LOS ADULTOS QUE HAN RECIBIDO TARV DURANTE 12 MESES ( $\pm$ 3 MESES)

### 6.1 Criterios de selección de los pacientes

#### 6.1.1 Criterios de inclusión

- Los adultos<sup>13</sup> seropositivos por el VIH que otorgan su consentimiento informado. Y
- Los adultos que han recibido TARV durante 12 meses ( $\pm$  3 meses) y continúan recibiendo el tratamiento en el momento de la inclusión,<sup>14</sup> independientemente del centro de iniciación del mismo.

#### 6.1.2 Criterio de exclusión

- En los países donde se usan sistemáticamente las pruebas con anticuerpos que diferencian entre el VIH-1 y el VIH-2, se debe excluir a los pacientes con infección por el VIH-2 o coinfección por el VIH-1 y el VIH-2.

### 6.2 Definición del tamaño muestral de la encuesta

#### 6.2.1 Supuestos

Además del método de selección de los consultorios, varias hipótesis fundamentales del modelo influyen sobre el tamaño muestral necesario con respecto a los resultados 1a, 1b y 1c, a saber:

1. La prevalencia prevista de supresión de la viremia en las personas de la muestra, que se supone es 85%.
2. La tasa prevista de fallos atribuibles al laboratorio (viremia y genotipificación) que se supone es 15%. Los países deben informar claramente el número de muestras con las cuales no se obtiene un resultado clasificable de la viremia y una genotipificación satisfactoria y las muestras que se perdieron, si es del caso.

3. La proporción prevista de todas las personas de la muestra que continúan recibiendo el TARV de primera línea. Según los datos que se conocen, en la mayoría de los países generalmente solo una pequeña proporción de pacientes no está recibiendo medicamentos ARV de primera línea. Con fines del presente ejercicio, se supone que 95% de los pacientes de la muestra continúan recibiendo un régimen de primera línea. Sin embargo, en algunos entornos, sobre todo en América Latina y el Caribe, esta proporción puede ser notablemente más baja. Con el propósito de realizar este ajuste se debe aumentar el tamaño muestral calculado, de manera que se tenga en cuenta la proporción de pacientes de la muestra que no reciben TARV de primera línea. A medida que los países preparan sus propios protocolos, es importante que ajusten los tamaños muestrales en función de los datos nacionales sobre la proporción de pacientes que reciben TARV de primera línea.
4. La proporción prevista de personas de la muestra que reciben regímenes que incluyen INNTI, se supone que es 100%. Este supuesto corresponde la situación más frecuente en los países que aplican el enfoque de salud pública. Sin embargo, en algunos países se receta a una proporción de los pacientes que inician el TARV una asociación de medicamentos ARV diferentes a los INNTI (por ejemplo, regímenes basados en IP). En estos casos, el tamaño de la muestra se debe expandir aun más, con el objeto de tener en cuenta la proporción de pacientes que reciben regímenes que incluyen medicamentos diferentes a los INNTI. Por ejemplo, si en el País X solo 75% de los pacientes en TARV reciben una asociación que incluye INNTI, se debe expandir el tamaño muestral pertinente, dividiéndolo por 0,75.
5. La precisión deseada del cálculo: se propone un valor de mitad de amplitud del intervalo de confianza de  $\pm$  5% como una solución intermedia adecuada entre la factibilidad y la precisión.

13. En general, se define como adulto una persona a partir de los 18 años de edad, aunque la edad mínima puede ser específica del país.

14. Esta condición no exige que los pacientes hayan recibido TARV de manera continua durante el período de 12 meses. Por lo tanto, al evaluar la duración del tratamiento se deben ignorar las interrupciones del mismo.

**Cuadro 2: Supuestos fundamentales del modelo a fin de calcular el tamaño muestral con respecto a los resultados 1a, 1b y 1c en las poblaciones que han recibido TARV durante 12 meses ( $\pm 3$  meses)**

Supuestos	Valores propuestos
Prevalencia prevista de supresión de la viremia.	85%
Tasa prevista de fallos de laboratorio (viremia y genotipificación).	15%
Proporción prevista de pacientes de la muestra que reciben TARV de primera línea.	95%
Proporción prevista de pacientes de la muestra que reciben TARV de primera línea con regímenes basados en INNTI.	100%
Mitad de la amplitud buscada del intervalo de confianza.	5%

Estos supuestos se resumen en el cuadro 2.

Cuando los países adaptan esta nota conceptual a sus protocolos nacionales pueden modificar los tres últimos supuestos.

## 6.2.2 Cálculo del tamaño muestral

Además de los supuestos tratados arriba, el tamaño muestral total necesario también depende del número de consultorios que se deben seleccionar. En general, entre más consultorios se escojan, se obtiene una mejor representatividad de la prevalencia de supresión de la viremia en los diferentes consultorios. Sin embargo, por razones logísticas, políticas o económicas los países pueden preferir restringir el número de consultorios que participan en el muestreo. En este caso, se recomienda seleccionar un mínimo de 17 a 40 consultorios con el fin de obtener un cálculo representativo a escala nacional.

Debido a los datos existentes en favor de una conglomeración por consultorios de los resultados de supresión de la viremia, es mejor seleccionar más consultorios para el muestreo, que incluir en la muestra más pacientes de un mismo consultorio. Cuando la muestra proviene de un número mayor de consultorios, se logra una mejor representatividad de la prevalencia de FRVIH en todos los consultorios. Sin embargo, no se observa una disminución continua del tamaño muestral pues el cálculo se estabiliza a partir de 30 consultorios. El efecto del diseño que corresponde al modelo de encuesta escogido es más importante cuando participan menos consultorios en el muestreo.<sup>15</sup>

**Cuadro 3: Cálculo del tamaño muestral típico para la vigilancia de la supresión de la viremia en los pacientes que han recibido TARV durante 12 meses ( $\pm 3$  meses)**

Número de consultorios para el muestreo	Número de muestras por consultorio	Tamaño total de la muestra
17	28	476
18	26	468
19	24	456
20	23	460
21	21	441
22	20	440
23	19	437
24	18	432
25	18	450
26	17	442
27	16	432
28	15	420
29	15	435
30	14	420
31	14	434
32	13	416
33	13	429
34	12	408
35	12	420
36	12	432
37	11	407
38	11	418
39	11	429
40	10	400

Nota: Los supuestos del modelo son los siguientes: la prevalencia de supresión de la viremia en los pacientes de la muestra es 85%, con una mitad de la amplitud del intervalo de confianza para el resultado 1a de  $\pm 5\%$ ; la tasa de fallos de laboratorio es 15%; la proporción de pacientes de la muestra que reciben TARV de primera línea es 95%; y la proporción de pacientes en TARV de primera línea con regímenes que incluyen INNTI es 100%.

15. Otro factor que también influye sobre los tamaños muestrales es que el tamaño de la muestra por consultorio debe ser un número entero, que luego se multiplica por el número de consultorios con el fin de obtener el tamaño total de la muestra. La variabilidad en la forma de redondear los tamaños muestrales por consultorio puede dar lugar a tamaños de muestras que permanecen constantes o que aumentan con unos pocos consultorios más.

Los tamaños muestrales típicos que se presentan en el cuadro 3 se calcularon suponiendo un número extremadamente grande de centros y de pacientes que reciben TARV. Sin embargo, cuando los países elaboran sus protocolos nacionales, los tamaños muestrales se pueden adaptar a sus circunstancias locales, utilizando los datos nacionales sobre: 1) el número de personas que iniciaron el TARV 12 meses antes del comienzo de la encuesta (por ejemplo, si la encuesta comenzó en enero del 2014, esta cifra corresponde al número de personas que iniciaron el TARV del 1 de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2012,<sup>16</sup>) y 2) el número total de centros de TARV en la tabla de muestreo. La aplicación de este factor de corrección para poblaciones finitas dará lugar a una disminución del tamaño muestral total calculado, necesario con el fin de alcanzar el mismo intervalo de confianza.<sup>17</sup>

Las cifras que se presentan en el cuadro 3 proporcionan una estimación del tamaño típico de las muestras (con base en los supuestos que se trataron en la sección 6.2.1) que puede ser útil a efectos de presupuesto y de planificación.

### 6.2.3 Países que seleccionan todos los consultorios de TARV

En los países que seleccionan todos los consultorios que suministran TARV, el tamaño típico de la muestra que se necesita para calcular el resultado 1a (supresión de la viremia) es 364, a condición de que al menos dos pacientes de cada consultorio cuenten con resultados de la viremia en el análisis. Como se comentó antes, esta cifra se calculó suponiendo un tamaño infinitamente grande de la población. Los países pueden adaptar los cálculos del tamaño

muestral a sus circunstancias locales, mediante el uso de los datos nacionales sobre el número de personas que iniciaron el TARV 12 meses antes del comienzo de la encuesta (por ejemplo, si la encuesta comenzó en enero del 2014, esta cifra corresponde al número de personas que iniciaron el TARV del 1.º de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2012).<sup>18</sup> Este mecanismo de adaptación dará lugar a una disminución en el tamaño muestral total que se necesita con el fin de alcanzar el mismo intervalo de confianza.

El número de pacientes de la muestra en cada consultorio debe ser proporcional al tamaño del consultorio (o sea, al número de pacientes elegibles en cada consultorio). Por ejemplo, cuando 25% de los pacientes en el país inician el tratamiento en un consultorio, se debe recoger 25% del tamaño de muestra real en este consultorio.

16. Cuando no se cuenta con cifras precisas, se obtiene un número aproximado mediante la diferencia entre el número de personas que reciben TARV al final del 2012 y el número de personas en TARV al final del 2011.

17. Estas correcciones se pueden realizar mediante el uso de la función de cálculo Excel que se analiza en la sección 9.5.

18. Cuando no se cuenta con cifras precisas, se obtiene un número aproximado mediante la diferencia entre el número de personas que reciben TARV al final del 2012 y el número de personas en TARV al final del 2011.

## 7. ENCUESTA EN LOS ADULTOS QUE HAN RECIBIDO TARV COMO MÍNIMO DURANTE 48 MESES

### 7.1 Criterios de selección de los pacientes

#### 7.1.1 Criterios de inclusión

- Los adultos<sup>19</sup> seropositivos por el VIH que otorgan su consentimiento informado. Y
- Los adultos que han recibido TARV como mínimo durante 48 meses en el momento de su cita en el consultorio, independientemente del centro donde iniciaron el tratamiento y que lo siguen recibiendo en el momento de su inscripción en la encuesta.<sup>20</sup>

#### 7.1.2 Criterio de exclusión

- En los países donde se usan sistemáticamente las pruebas con anticuerpos que diferencian entre el VIH-1 y el VIH-2, se debe excluir a los pacientes con infección por el VIH-2 o coinfección por el VIH-1 y el VIH-2.

### 7.2 Definición del tamaño muestral de la encuesta

#### 7.2.1 Supuestos

Los mismos cuatro supuestos de la encuesta analizados en la sección 6.2.1 influyen sobre el tamaño muestral necesario con el fin de calcular la supresión de la viremia en las poblaciones que han recibido TARV por lo menos durante 48 meses. Debido al carácter abierto del segundo punto de evaluación, en este momento no se calcula la retención de los pacientes y por consiguiente el resultado 2b no es técnicamente procedente.

Con respecto a la prevalencia prevista de supresión de la viremia, se supone que un total de 70% de las personas de la muestra que

han recibido tratamiento como mínimo durante 48 meses se encontrará en supresión virológica. La tasa supuesta de fallo en la genotipificación se mantiene en 15%, pero la proporción calculada de pacientes que aun recibe un TARV de primera línea es 95% y la proporción de personas en TARV de primera línea que recibe regímenes que incluyen INNTI es 100%. Teniendo en cuenta estos supuestos, se recomienda una mitad de amplitud del intervalo de confianza de  $\pm 6\%$ , con el objeto de favorecer la factibilidad de la encuesta.

Cuando los países adaptan esta nota conceptual a sus protocolos nacionales pueden modificar los tres últimos supuestos.

#### 7.2.2 Cálculo del tamaño muestral

En el cuadro 4 se presentan los cálculos del tamaño muestral. Como se señaló en la sección 6.2.2, estos tamaños se calcularon suponiendo un número extremadamente grande de centros y de pacientes que reciben TARV. A medida que los países elaboran sus protocolos nacionales, se puede calcular un tamaño muestral específico del país, utilizando los datos nacionales sobre i) el número de personas que recibían el TARV aproximadamente 48 meses antes del comienzo de la encuesta (por ejemplo, cuando la encuesta comienza en enero del 2015, esta cifra corresponde al número de personas que recibían TARV 48 meses antes o sea, al final del 2010); y ii) el número de consultorios que suministraban tratamiento a estos pacientes. Este mecanismo de adaptación dará lugar a una disminución en el tamaño muestral total que se necesita con el fin de alcanzar el mismo intervalo de confianza buscado.<sup>21</sup>

Las cifras que se presentan en el cuadro 4 proporcionan una estimación de del tamaño típico de las muestras (con base en los supuestos que se trataron en la sección 7.2.1), que puede ser útil a efectos de presupuesto y de planificación.

19. En general, los adultos se definen como las personas a partir de los 18 años de edad, aunque la edad mínima puede ser específica del país.

20. Esta condición no exige que los pacientes hayan recibido el TAR de manera continua durante el período de 48 meses. Por lo tanto, al evaluar la duración del tratamiento se deben ignorar las interrupciones del mismo.

21. Estos ajustes se pueden realizar mediante la función de cálculo Excel que se describe en la sección 9.5.

De los cuadros anteriores se puede deducir que a medida que un mayor número de consultorios participa en el muestreo, tienden a disminuir el número total de pacientes inscritos en cada consultorio y el tamaño total de la muestra necesario para la encuesta. Esto ocurre porque al seleccionar más consultorios para el muestreo se disminuye el efecto del diseño al procurar una muestra más representativa de los consultorios (véase el apéndice estadístico).

### 7.2.3 Países con pocos consultorios de TARV

Como se señaló en la sección 6.2.3, los países con pocos centros que suministran TARV pueden decidir incluir en el muestreo todos los consultorios. En este caso, el tamaño muestral típico es 417. El número de pacientes de la muestra en cada consultorio debe ser proporcional al tamaño del consultorio (o sea, el número de pacientes elegibles en ese consultorio). Por ejemplo, cuando 25% de los pacientes en el país inician el tratamiento en un consultorio, se debe recoger 25% del tamaño de muestra real de este consultorio. Este cálculo del tamaño muestral se estimó suponiendo un número extremadamente grande de pacientes que reciben TARV. Cuando los países preparan sus protocolos nacionales, se puede calcular un tamaño muestral específico del país, mediante el uso de los datos nacionales sobre el número de personas en TARV aproximadamente 48 meses antes del comienzo de la encuesta (por ejemplo, cuando la encuesta comienza en enero del 2015, esta cifra corresponde al número de personas que recibían el TARV al final del 2010). Es probable que este procedimiento de adaptación dé lugar a una disminución en el tamaño total de la muestra que se necesita con el fin de alcanzar el mismo intervalo de confianza.

**Cuadro 4: Cálculo del tamaño muestral típico para la vigilancia de la supresión de la viremia de los pacientes que han recibido TARV durante 48 meses y más**

Número de consultorios para el muestreo	Número de muestras por consultorio	Tamaño total de la muestra
17	35	595
18	33	594
19	30	570
20	28	560
21	27	567
22	25	550
23	24	552
24	22	528
25	21	525
26	20	520
27	19	513
28	19	532
29	18	522
30	17	510
31	16	496
32	16	512
33	15	495
34	15	510
35	14	490
36	14	504
37	13	481
38	13	494
39	13	507
40	12	480

Nota: Los supuestos del modelo son los siguientes: la prevalencia de supresión de la viremia en los pacientes de la muestra es 70%, con una mitad de amplitud del intervalo de confianza  $\pm 6\%$ ; la tasa de fallos de laboratorio es 15%; la proporción de pacientes de la muestra que reciben TARV de primera línea es 95%; y la proporción de pacientes en TARV de primera línea con regímenes que incluyen INNTI es 100%.

## 8. MÉTODOS DE LABORATORIO

### 8.1 Obtención, manipulación, procesamiento y monitoreo de las muestras sanguíneas

Se pueden usar gotas de sangre seca o plasma como tipo de muestra para esta encuesta. Se ha demostrado que la gota de sangre seca es una muestra fiable para la genotipificación de la FRVIH.<sup>22</sup> Esta muestra se debe obtener y manipular conforme al manual de la OMS sobre el análisis de la FRVIH en las muestras de gotas de sangre seca.<sup>23</sup> Los países que usen muestras de plasma en esta encuesta se deben referir a las recomendaciones de la OMS sobre la obtención, el procesamiento y la conservación del plasma para el análisis de la FRVIH.<sup>24</sup>

### 8.2 Genotipificación de la FRVIH y garantía de la calidad de las secuencias

Las muestras recogidas para la vigilancia de la farmacorresistencia previa al tratamiento se deben analizar en los laboratorios de genotipificación de FRVIH acreditados por la OMS. Estos laboratorios son miembros de la Red de Laboratorios HIVResNet de la OMS, se someten a un proceso de inspección riguroso y realizan anualmente pruebas de competencia. El uso de laboratorios acreditados por la OMS promueve la obtención de resultados de calidad garantizada a efectos de la vigilancia de salud pública.

Cuando algún país no cuenta con un laboratorio designado por la OMS para las pruebas de FRVIH, se le recomienda que envíe sus muestras a un laboratorio regional o especializado acreditado por la OMS. En la página web de la OMS sobre la FRVIH se puede consultar la lista de laboratorios acreditados por la organización.<sup>25</sup>

Los laboratorios acreditados llevan a cabo procedimientos exhaustivos de garantía de la calidad de las secuencias y siguen los procedimientos normalizados de trabajo de laboratorio de la OMS para la garantía de la calidad posterior a la realización de las pruebas de genotipificación de la FRVIH. Estos procedimientos normalizados de trabajo describen las etapas de la interpretación estandarizada y automatizada de los cromatogramas mediante el uso del sistema Web RECall, la garantía de la calidad mediante el programa informático MEGA y procedimientos adicionales de garantía de calidad e interpretación de la FRVIH conforme a la HIVdb de la Universidad de Stanford. Este documento se podrá consultar en el sitio web de la OMS.

22. Bertagnolio S, Parkin NT, Jordan M, Brooks J, García-Lerma JG (2010). Dried blood spots for HIV-1 drug resistance and viral load testing: A review of current knowledge and WHO efforts for global HIV drug resistance surveillance. *AIDS Rev.* 12(4):195-208.

23. [http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/dbs\\_protocol.pdf](http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/dbs_protocol.pdf)

24. [http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hiv\\_reslab\\_strategy.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hiv_reslab_strategy.pdf)

25. <http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/es/>



## 9. CUESTIONES RELATIVAS A LA EJECUCIÓN

### 9.1 Duración de la encuesta, preselección y muestreo de los pacientes

Con el propósito de lograr que los resultados estén al alcance de las instancias decisorias de manera oportuna, es preferible limitar la duración del muestreo de pacientes a un máximo de seis meses. Una vez que se han escogido los consultorios de TARV que participarán en el muestreo, se define una fecha conveniente para comenzar de la encuesta. Se practicará la preselección de todos los pacientes que acuden a los consultorios escogidos en función de los criterios de inclusión y de exclusión que se describieron en las secciones 6.1 y 7.1. Se incluirá de manera consecutiva a todos los pacientes elegibles, hasta alcanzar el tamaño muestral necesario en cada consultorio o hasta que haya transcurrido el período máximo de inscripción de seis meses. En cada consultorio se puede decidir suspender el muestreo de pacientes antes, cuando se ha alcanzado al tamaño previsto de la muestra. Es importante que todos los consultorios continúen la preselección y notifiquen el número de pacientes atendidos que han recibido TARV durante 12 meses ( $\pm$  3 meses) o durante 48 meses y más, por lo menos hasta tres meses después de la fecha del comienzo de la encuesta, inclusive en los consultorios donde se alcanzó el número de pacientes necesario antes de ese plazo. La información sobre la tasa observada de inscripción de pacientes es importante con el fin de generar una medida exacta de los tamaños relativos de los consultorios, que se usará en la etapa del análisis.

La encuesta debe proceder en dos fases con los pacientes elegibles:

- **Primera fase** (fase de información mínima): obtener el consentimiento oral y recoger la información mínima, a saber: la identificación del consultorio, la identificación del paciente, la fecha cuando se inició el TARV por primera vez.
- **Segunda fase** (fase de obtención de las muestras sanguíneas): conseguir el consentimiento escrito, recoger la información necesaria que hace falta (véase abajo la sección 8. 3) y obtener la muestra de sangre.

### 9.2 Lista de las variables que se deben recoger

#### 9.2.1 Información de los pacientes

##### 9.2.1.1 Variables epidemiológicas y de laboratorio que se deben anotar sobre todos los pacientes que aportarán muestras de sangre destinadas a la evaluación de la viremia y la genotipificación

En esta sección se describe el conjunto mínimo de información propia de los pacientes que se debe introducir en la base de datos de la encuesta. Algunos datos se obtendrán mediante un cuestionario administrado a las personas en el momento de la inscripción y otros se extraerán de los registros de laboratorio. Una vez que se han escogido los pacientes elegibles, se debe introducir la siguiente información sobre todos los pacientes que aportarán muestras sanguíneas destinadas a la evaluación de la viremia y la genotipificación:

#### Información clínica y personal

- La identificación del consultorio.
- La identificación del paciente (véase el recuadro 2 sobre la convención de identificación).
- La fecha en la cual se comenzó el TARV por primera vez.
- La edad.
- El sexo (mujer, hombre, otro).
- El tipo de TARV actual (de primera línea,<sup>26</sup> segunda línea, tercera línea o desconocido).
- El régimen de primera línea que se recetó: enumere los medicamentos (cuando existe la información en los expedientes clínicos).
- La fecha en la cual se comenzó el tratamiento de segunda línea.
- El régimen de segunda línea que se recetó: enumere los medicamentos (cuando existe la información en los expedientes clínicos).

26. El régimen de primera línea puede corresponder al primer tratamiento que se recetó al paciente o puede ser otro régimen de primera línea que se inició como sustitución. El tratamiento del paciente se sigue clasificando de primera línea, cuando el primer régimen se cambió por otro TARV de primera línea (sustitución intraclase), debido por ejemplo a reacciones adversas o a toxicidad.

- x. La fecha en la cual se inició el tratamiento de tercera línea.
- xi. El régimen de tercera línea que se recetó: enumere los medicamentos (cuando existe la información en los expedientes clínicos).

### Información de laboratorio

- xi. La identificación de la muestra (véase el recuadro 2 sobre la convención de identificación).
- xii. ¿Se obtuvo una determinación satisfactoria de la viremia y se cuenta con los resultados? (sí / no).
- xiii. El resultado de la determinación de la viremia en la muestra sanguínea de la encuesta (en copias por mililitro).
- xvi. Cuando la viremia fue igual o superior a 1000 copias/ml, ¿se obtuvo una secuencia adecuada de la región del gen pol que codifica la transcriptasa inversa? (sí / no).<sup>27</sup>
- xv. Cuando la viremia fue igual o superior a 1000 copias/ml, ¿se obtuvo una secuencia adecuada de la región del gen pol que codifica la proteasa?<sup>28</sup> (sí/no/no procede).
- xvi. Cuando la viremia fue igual o superior a 1000 copias/ml,

¿se obtuvo una secuencia adecuada de la región del gen pol que codifica la integrasa? (sí/no/no procede).

- xvii. La farmacoresistencia (véase también la sección 9). Con respecto a todos los medicamentos, escoja el grado de resistencia apropiado conforme al algoritmo de interpretación de la HIVdb: sensible, resistencia de bajo grado posible, grado bajo, grado intermedio o grado alto de farmacoresistencia.

### 9.2.1.2 Información mínima que se debe anotar sobre todos los pacientes elegibles, por lo menos durante los tres primeros meses de la encuesta

Como se señala en la sección 9.1, cuando en un consultorio determinado se alcanza la cuota de inscripción de pacientes antes del límite de seis meses, se puede suspender la recogida de muestras sanguíneas en este centro. Sin embargo, cuando esto sucede en los tres primeros meses de la encuesta, los consultorios deben continuar la preselección y la notificación del número de pacientes que han recibido TARV durante 12 meses ( $\pm$  3 meses) o durante

## Recuadro 2: Convención de asignación del código de identificación a los pacientes

A las personas inscritas en la encuesta se asignará un código de identificación de la encuesta o un número único de identificación. Este código se usará con el fin de identificar al paciente y también la secuencia generada en la prueba de genotipificación; el código está compuesto por los siguientes cinco elementos delimitados por un guion ("-"):

- la abreviatura del país: códigos de normalización ISO de tres letras;<sup>29</sup>
- el tipo de la encuesta: encuesta FRA 12 (una encuesta de farmacoresistencia adquirida con un punto de evaluación a los 12 meses), encuesta FRA 48 (una encuesta de farmacoresistencia adquirida con un punto de evaluación a los 48 meses o más);
- el año en el cual comenzó la encuesta;
- la abreviatura del centro (una abreviatura de tres letras para el centro, única en el país; cuyo valor predeterminado son las tres primeras letras del centro, a menos que no sea único); y
- el número único de identificación del paciente de 4 dígitos, o sea, un número consecutivo y único de los pacientes que se asigna a cada participante en este centro.

*Por ejemplo, si el "Consultorio Universitario del VIH" fue un centro que participó en una encuesta nacional de FRA con evaluación a los 12 meses en Sudáfrica en el 2014, el código IDE-FRA12 de un participante tendría este aspecto: ZAF-FRA12-2014-CUV-0001.*

*Por ejemplo, si el "Consultorio Universitario del VIH" fue un centro que participó en una encuesta nacional de FRA con evaluación a los 48 meses o más en Sudáfrica en el 2014, el código IDE-FRA48 de un participante tendría este aspecto: ZAF-FRA48-2014-CUV-0001.*

27. Se considera que la secuencia de una muestra es adecuada, solo cuando confirma el examen de garantía de la calidad que recomienda la OMS.

28. Se considera que la secuencia de una muestra es adecuada, solo cuando confirma el examen de garantía de la calidad que recomienda la OMS.

29. <http://www.worldatlas.com/aatlas/ctycodes.htm>

48 meses y más, que se observan en el consultorio, como mínimo durante los tres primeros meses del período de la encuesta. En este caso, después de haber completado la cuota de inscripción en la muestra se debe recoger la siguiente información sobre las personas aptas que reciben el TARV:

- i. La identificación del consultorio.
- ii. La identificación del paciente.
- iii. La fecha en la cual comenzó el TARV por primera vez.

## 9.2.2 Información de los consultorios

Además de la información de cada paciente, se debe recoger la siguiente información sobre cada consultorio que participa en la encuesta:

- i. El nombre del consultorio.
- ii. La identificación del consultorio.
- iii. La fecha en la cual comenzó la obtención de las muestras sanguíneas (DD/MM/AAAA).
- iv. La fecha en la cual terminó la obtención de las muestras sanguíneas (DD/MM/AAAA).
- v. Cuando la recogida de las muestras dura menos de tres meses, la fecha de preselección del último paciente (DD/MM/AAAA); cuando la obtención de las muestras sanguíneas dura más de tres meses, la fecha en la cual se concluyó la recogida de las muestras (DD/MM/AAAA).
- vi. El número de personas que han recibido TARV durante 12 meses  $\pm$  3 meses (o durante 48 meses y más), desde la fecha de comienzo de la obtención de muestras sanguíneas hasta la fecha cuando terminó la preselección de los pacientes (cuando la recogida de muestras termina antes de tres meses).
- vii. La estimación del número de personas que han recibido TARV durante 12 meses ( $\pm$  3 meses) (durante 48 meses y más o ambos) durante un período de seis meses.<sup>30</sup>
- viii. El tamaño del consultorio como figura en la tabla que se usó en el muestreo sistemático (en el anexo 1.1 se presenta un ejemplo de tabla de muestreo sistemático).

- ix. Cuando se aplicó la estratificación, especificar el nombre del estrato al cual pertenece cada consultorio (por ejemplo, consultorio antiguo o nuevo).
- x. El tipo de consultorio: urbano o rural

## 9.2.3 Información de la encuesta

- i. El tipo de encuesta (por ejemplo, FRA12 o FRA48).
- ii. El número total de consultorios que participaron en el muestreo.
- iii. El número total de consultorios en la tabla de muestreo (en el anexo 1.1 se presenta un ejemplo de tabla de muestreo sistemático).
- iv. Cuando se aplicó la estratificación, el número total de consultorios en cada tabla de muestreo.
- v. Intervalo de muestreo de la tabla de muestreo sistemático.
- vi. Cuando se aplicó la estratificación, el intervalo de muestreo en cada estrato.

## 9.3 Inscripción insuficiente de pacientes

Si cuando no se logra el tamaño necesario de la muestra por consultorio durante el período máximo de inscripción de pacientes, la muestra no alcanzará el tamaño muestral previsto. Cuando la insuficiencia en la inscripción es mínima, este factor no modificará de manera notable la precisión de la encuesta. Sin embargo, cuando la insuficiencia de inscripción es grande, la estimación de la prevalencia de supresión de la viremia que se obtiene tendrá un intervalo de confianza más amplio de lo que se planificó originalmente.

Antes de iniciar una encuesta, los países deben evaluar si se prevé que los consultorios seleccionados alcanzarán a inscribir el número necesario de pacientes durante el período de la encuesta. Por ejemplo, ¿qué tan probable es que se observe durante el período de la encuesta el número necesario de personas que han recibido TARV por 12 meses ( $\pm$  3 meses) o por 48 meses y más en cada consultorio seleccionado?

30. Este dato se obtiene multiplicando por 180 el número observado de pacientes que recibían TARV entre la fecha de comienzo de la obtención de las muestras sanguíneas y la fecha de terminación de la preselección de los pacientes (cuando la obtención de muestras termina antes de tres meses) y dividiéndolo por el número de días entre la fecha de comienzo y de finalización de obtención de las muestras de sangre (cuando fue menos de tres meses, la última fecha se debe reemplazar por la fecha de selección del último paciente).

Cuando los países usan el número de personas que recibían TARV al final de un período anterior con el fin de establecer el tamaño relativo de los consultorios en la tabla de muestreo y suponiendo una distribución lineal de las citas de los pacientes durante el año, el primer paso consiste en dividir el número de personas que reciben TARV en cada consultorio por dos, dado que se prevé que la encuesta dure un máximo de seis meses. En segundo lugar, se debe aplicar un "factor de retención", con el fin de calcular el número de pacientes que probablemente se habrá fidelizado en el período de evaluación de interés y que se habrán podido incluir en la encuesta. Por ejemplo, cuando se evalúa la capacidad de los consultorios para incluir en la encuesta a los pacientes que han recibido TARV durante 12 meses ( $\pm 3$  meses), el número que se utiliza con el fin de establecer el tamaño del consultorio se debe multiplicar por la tasa de retención calculada en este grupo (por ejemplo, 85% o 0,85). De manera análoga, al evaluar la capacidad de los consultorios para inscribir en la encuesta a los pacientes que han recibido TARV durante 48 meses y más, el número que se usa con el fin de establecer el tamaño del consultorio se debe multiplicar por la tasa de retención calculada en este grupo (por ejemplo, 65% o 0,65).

Cuando se prevé una insuficiencia notable en la inscripción de pacientes a la encuesta en un país (por ejemplo, porque de manera aleatoria se escogieron consultorios relativamente pequeños), la diferencia prevista se debe distribuir de manera equitativa en los consultorios más grandes.<sup>31</sup> Por ejemplo, cuando se prevé una insuficiencia de inscripción de 40 pacientes y existen cinco consultorios grandes, se escogerían ocho pacientes adicionales de cada consultorio grande.

## 9.4 Repetición de la encuesta

Esta encuesta se ha diseñado de manera que permita evaluar la evolución de la prevalencia de supresión de la viremia en las poblaciones que reciben TARV durante 12 meses ( $\pm 3$  meses) o durante 48 meses y más. Por lo tanto, la encuesta se debe repetir periódicamente, en general cada tres años o menos. Se recomienda a los países que actualicen la tabla de muestreo y escojan cada vez una nueva muestra aleatoria de consultorios, con el fin de que la nueva encuesta sea adecuadamente representativa de las modificaciones del programa de suministro de TARV.

31. la fecha de selección del último paciente).<sup>6</sup> La definición de "consultorio grande" es específica de cada país.

## 9.5 Herramientas de adaptación para los países

La OMS ha creado una función de cálculo Excel de uso sencillo con el propósito de ayudar a los países a determinar el tamaño muestral local apropiado, con base en su propia información (por ejemplo, el número de consultorios en el país y el número de personas que reciben TARV al final de un período determinado). Esta función de cálculo también puede ayudar a los países a seleccionar el número óptimo de consultorios que participan en el muestreo, cuando se practica la encuesta en ambos puntos de evaluación y a elaborar un plan integrado de muestreo cuando se llevan a cabo de manera simultánea las encuestas de FRP y FRA. Esta herramienta de cálculo se podrá descargar del sitio web de la OMS sobre FRVIH en: <http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/en/index.html>

## 9.6 Realización simultánea de las encuestas de FRVIH adquirida y FRVIH previa al tratamiento

La OMS elaboró un método de estudio de la FRVIH anterior al tratamiento en las poblaciones que comienzan el TARV. Algunos países pueden preferir integrar las encuestas de FRP y de FRA realizando el muestreo a partir de los mismos consultorios para cada una de las encuestas.

Cuando los países exploran la pertinencia y la factibilidad de realizar de manera simultánea ambos tipos de encuestas, el primer aspecto que se debe tener en cuenta es que el plan de la encuesta sobre la FRP tendrá que comportar un muestreo con probabilidad de selección proporcionales a un sustituto del tamaño, en concordancia con el plan de muestreo usado en la encuesta sobre la FRA. En consecuencia, esta opción modificará el tamaño muestral de la encuesta sobre la FRP. También es necesario considerar cuál punto de evaluación se examinará en la encuesta de FRA:

- Cuando solo se examinará el punto temprano de evaluación, entonces se usará el número total de consultorios incluidos en la muestra de la encuesta de FRA, con el fin de determinar el tamaño muestral de la encuesta de FRP.

- Cuando se examinarán ambos puntos de evaluación, entonces se usará el número total de consultorios incluidos en la muestra de la encuesta de FRA a fin de determinar el tamaño muestral de la encuesta de FRP. Todos los consultorios se separarán en dos estratos (o sea, consultorios de menos de 4 años de existencia y consultorios de más de 4 años de existencia). El tamaño muestral de la encuesta de FRP se distribuirá en los estratos según la proporción de pacientes que acuden a cada categoría de consultorio.
- Cuando solo se examinará el punto tardío de evaluación en la encuesta de FRA, el tamaño muestral de la encuesta de FRP se distribuirá en los diferentes estratos con base en la antigüedad del consultorio, según la proporción de pacientes en cada estrato. Esto exigirá que se incluyan en la muestra consultorios de menos de 4 años. Estos consultorios aportarán pacientes a la encuesta de FRP pero no al examen del punto tardío de evaluación de la encuesta de FRA.

## 10. ANÁLISIS DE LOS DATOS

En esta encuesta, la FRVIH se clasifica en conformidad con el algoritmo de la base de datos del VIH de la Universidad de Stanford. El algoritmo de la HIVdb clasifica la FRVIH en cinco grados: sensible, bajo grado posible, grado bajo, grado intermedio o grado alto de farmacoresistencia.

Los resultados 3a y 3b miden la prevalencia de CUALQUIER FRVIH, definida como resistencia de grado bajo, intermedio o alto en conformidad con el algoritmo de la HIVdb a uno o varios de los siguientes fármacos o clases de fármacos: NVP, EFV, cualquier inhibidor nucleotídico o nucleosídico de la transcriptasa inversa (IN(t) TI), darunavir reforzado por ritonavir (DRV/r), lopinavir reforzado por ritonavir (LPV/r) o atazanavir reforzado por ritonavir (ATZ/r). Se considera que las secuencias clasificadas como sensibles o con resistencia de bajo grado posible no poseen ninguna FRVIH.

El resultado 3c mide la prevalencia de FRVIH a los INNTI. La resistencia a esta clase de medicamentos se define como resistencia

de grado bajo, intermedio o alto (conforme a la HIVdb) a NVP, EFV o a ambos medicamentos. Se considera que las secuencias clasificadas como sensibles o con resistencia de bajo grado posible no poseen ninguna FRVIH.

Una vez que se ha completado la recogida de todos los datos, se calcularán las estimaciones de prevalencia descritas en el cuadro 1. Cuando se cuenta con datos representativos sobre la retención de los pacientes a escala nacional o se obtienen mediante los métodos descritos en el anexo 1.6, también se calculará la supresión de la viremia ajustada en función de la retención. Los datos se ponderarán teniendo en cuenta el número de pacientes que iniciaron el tratamiento 12 meses antes del comienzo de la encuesta, la tasa observada de inscripción de pacientes por consultorio, el número de pacientes preseleccionados y el número de personas cuyas secuencias se genotipificaron. En el anexo 1.4 se aporta orientación en materia de análisis de los datos. Se puede consultar información técnica complementaria en el apéndice estadístico.

# ANEXOS

## Anexo 1.1: Selección de los consultorios para la encuesta

En esta sección se describe la forma de escoger los consultorios a partir de la lista de todos los consultorios que suministran TARV en el país. La selección de los consultorios sigue un método sistemático mediante un muestreo con probabilidad de selección proporcionales a un sustituto del tamaño.<sup>32</sup>

A fin de realizar el muestreo sistemático, se elabora una lista de todos los consultorios que suministran TARV en el país (cuadro A1). Con el propósito de mejorar la representatividad geográfica de la muestra, la lista puede contener los consultorios ordenados por zonas administrativas o geográficas. En cada región geográfica, los consultorios deben figurar en la lista por orden de tamaño.

Desde el punto de vista práctico, proceda de la siguiente manera: a) enumere todos los consultorios elegibles que suministran TARV por región y por tamaño, junto con el tamaño de su población de pacientes elegibles al final de un período determinado; b) calcule el tamaño acumulado de la población con cada consultorio enumerado; c) determine el intervalo de muestreo; d) genere un número de arranque aleatorio; f) escoja los consultorios en función del número de arranque aleatorio, el intervalo del muestreo y el tamaño acumulado de la población. En el cuadro A1 abajo se explican en detalle estos pasos.

### Instrucciones detalladas

1. Enumere las regiones geográficas o administrativas del país en orden alfabético.
2. En cada región, enumere todos los consultorios que suministran TARV en la región por orden de tamaño (del más grande al más pequeño).
3. Anote el número de pacientes elegibles que estaban recibiendo TARV en cada consultorio al final del año civil anterior.
4. Calcule en otra columna el tamaño acumulado de la población apta de cada consultorio, comenzando en la parte superior de la columna.
5. Determine el intervalo de muestreo dividiendo el tamaño acumulado de la población de todos los consultorios enumerados por el número de consultorios que participarán en el muestreo. En el caso del presente ejemplo, el tamaño acumulado de la población es 13.666 y el número de consultorios que participarán en el muestreo es 20. Por consiguiente, el intervalo de muestreo es , redondeado a 683.
6. Escoja un punto de arranque aleatorio. Con el fin de elegir el primer consultorio, se obtiene un número aleatorio entre 1 y el intervalo de muestreo que es 683. Se puede consultar un generador de números aleatorios en <http://www.random.org/> . Por ejemplo, en este ejemplo se obtuvo 500 como número aleatorio.
7. Escoja los consultorios a partir del número de arranque aleatorio, teniendo en cuenta el intervalo de muestreo y el tamaño acumulado de la población.
  - a. Defina el primer consultorio en cuyo total acumulado de pacientes cae el número aleatorio. En el presente ejemplo, al consultorio E le corresponde un tamaño acumulado de la población de 500. Por consiguiente, el arranque aleatorio de 500, es igual al tamaño acumulado de la población de este consultorio, por lo tanto se escogería el consultorio E.
  - b. Sume el número aleatorio de arranque y el intervalo de muestreo y escoja luego el primer consultorio de la lista cuyo total acumulado de pacientes incluya el total del intervalo de muestreo más el número aleatorio: . El tamaño acumulado del consultorio F es 856 y el tamaño acumulado que corresponde al consultorio G es 1.209. Dado que 1.183 es menos que 1.209 pero más que de 856, se escoge el consultorio G. Continúe sumando el intervalo de muestreo al resultado obtenido hasta que haya escogido los 20 consultorios.

Es posible que un consultorio sea seleccionado más de una vez si el tamaño de su población apta para participar en la encuesta es superior al intervalo de muestreo. En nuestro ejemplo, el consultorio S se selecciona 2 veces. Si, por ejemplo, un consultorio se selecciona 2 veces, se debe tomar el doble del tamaño muestral de este consultorio. Por ejemplo, si el tamaño muestral es de 14 por consultorio, entonces el tamaño muestral de dicho consulto-

32. Lohr, Sampling: Design and analysis, 2a. edición, sección 6.2 (Edición en castellano: Muestreo: Diseño y análisis, International Thompson Editores, México, 2000).

rio es de 28. Si un consultorio es seleccionado  $k$  veces, entonces se debe tomar un tamaño muestral  $k$  veces superior. El resultado es que se seleccionan menos de 20 consultorios únicos (en nuestro ejemplo, se seleccionan 19 consultorios).

Si se usa el muestreo con probabilidad proporcional a un sustituto del tamaño, el tamaño del consultorio se mide mediante el número de personas que han estado bajo TARV en dicho consultorio durante un periodo anterior.

**Cuadro A1: Tabla del muestreo sistemático para la selección de consultorios en una encuesta de las personas que han recibido TARV durante 12 meses ( $\pm 3$  meses)**

A	B	C	D	E	F
Región	Nombre del consultorio	Número de pacientes en TARV al final del año civil anterior <sup>33</sup>	Total acumulado de pacientes elegibles	Selección	Consultorio de la muestra
A	Consultorio A	300	300		
A	Consultorio B	111	411		
A	Consultorio C	53	464		
A	Consultorio D	20	484		
A	Consultorio E	16	500	500 (arranque aleatorio)	Consultorio 1
B	Consultorio F	356	856		
B	Consultorio G	353	1.209	500 + 683 = 1.866	Consultorio 2
B	Consultorio H	125	1.334		
B	Consultorio I	45	1.379		
C	Consultorio J	604	1.983	1.183 + 683 = 1.866	Consultorio 3
C	Consultorio K	600	2.583	1.866 + 683 = 2.549	Consultorio 4
C	Consultorio H	400	2.983		
C	Consultorio M	383	3.366	2.549 + 683 = 3.232	Consultorio 5
C	Consultorio N	201	3.567		
C	Consultorio O	115	3.682		
C	Consultorio P	105	3.787		
C	Consultorio Q	99	3.886		
C	Consultorio R	25	3.911		
D	Consultorio S	687	4.598	3.232 + 683 = 3.915 3.915 + 683 = 4.598	Consultorio 6 (seleccionado dos veces)
D	Consultorio T	633	5.231		
D	Consultorio U	585	5.816	4.598 + 683 = 5.281	Consultorio 7
E	Consultorio V	651	6.647	5.281 + 683 = 5.964	Consultorio 8
E	Consultorio W	517	6.984	5.964 + 683 = 6.647	Consultorio 9

33. En la encuesta que examina un punto tardío de evaluación, esta cifra se debe reemplazar por el número de pacientes que han recibido TARV durante 48 meses antes del comienzo de la encuesta.

A	B	C	D	E	F
Región	Nombre del consultorio	Número de pacientes en TARV al final del año civil anterior <sup>33</sup>	Total acumulado de pacientes elegibles	Selección	Consultorio de la muestra
E	Consultorio X	353	7.337	6.647 + 683 = 7.330	Consultorio 10
E	Consultorio Y	330	7.667		
E	Consultorio Z	279	7.946		
E	Consultorio AA	167	8.113	7.330 + 683 = 8.013	Consultorio 11
F	Consultorio BB	630	8.743	8.013 + 683 = 8.696	Consultorio 12
F	Consultorio CC	464	9.207		
F	Consultorio DD	158	9.365		
F	Consultorio EE	33	9.398	8.696 + 683 = 9.379	Consultorio 13
G	Consultorio FF	688	10.086		
G	Consultorio GG	598	10.684	9.379 + 683 = 10.062	Consultorio 14
G	Consultorio HH	556	11.240	10.062 + 683 = 10.745	Consultorio 15
G	Consultorio II	465	11.705	10.745 + 683 = 11.428	Consultorio 16
G	Consultorio JJ	399	12.104		
G	Consultorio KK	285	12.389	11.428 + 683 = 12.111	Consultorio 17
G	Consultorio LL	181	12.570		
G	Consultorio MM	143	12.713		
H	Consultorio NN	668	13.381	12.111 + 683 = 12.794	Consultorio 18
H	Consultorio OO	285	13.666	12.794 + 683 = 13.477	Consultorio 19
		Intervalo de muestreo	683		
		Arranque aleatorio	500	* generado en: <a href="http://www.random.org">www.random.org</a>	

## Anexo 1.2: Garantía de representatividad de todas las regiones

Con el propósito de obtener una muestra que cuente como mínimo con un consultorio de cada región, el país debe determinar antes del muestreo, el número mínimo de consultorios que se deben seleccionar. El método es como sigue:

- Prepare la tabla que se usará en el muestreo sistemático (una fila por consultorio) con los consultorios ordenados por región
  - » 1.<sup>a</sup> columna: la región;
  - » 2.<sup>a</sup> columna: el nombre del consultorio; y
  - » 3.<sup>a</sup> columna: el tamaño del consultorio.
- En cada región, sume el tamaño de todos los consultorios de la región a fin de determinar el tamaño de la región
- Detecte el tamaño de la región más pequeña.
- Defina el número escogido de consultorios que participarán en el muestreo,  $n$  (por ejemplo, 20), en función de la factibilidad.
- Calcule el intervalo de muestreo.  $IM = (\text{suma de los tamaños de todos los consultorios})/n$ .
- Examine si el intervalo de muestreo es INFERIOR al tamaño de la región MÁS PEQUEÑA.
  - » Cuando el intervalo de muestreo es inferior al tamaño de la región más pequeña, el número de consultorios escogido para el muestreo es apropiado y con certeza habrá en la muestra como mínimo un consultorio por región.



- » Cuando el intervalo de muestreo es superior al tamaño de la región más pequeña, aumente el número de consultorios escogido para el muestreo, de manera que se incluya un consultorio adicional (por ejemplo,  $n$  fue 20, ahora  $n$  es 21) y repita los dos últimos pasos. Siga aumentando número de consultorios hasta que se encuentre un número apropiado.

Por ejemplo, al usar los datos presentados en el anexo 1.1, cuando un país busca garantizar que el muestreo cuenta como mínimo con un consultorio de cada una de las ocho regiones (de A hasta H), es necesario seguir el procedimiento descrito anteriormente, a fin de determinar el número mínimo de consultorios que participarán en el muestreo.

- En cada región, sume los tamaños de todos los consultorios de la región, a fin de determinar su tamaño.

Región	A	B	C	D	E	F	G	H
Tamaño	500	879	2.502	1.905	2.297	1.289	3.319	953

- Detecte la región más pequeña.
  - » A es la región más pequeña con 500 pacientes observados en un período de 6 meses.
- Defina el número previsto de consultorios que participarán en el muestreo,  $n$ , en función de la factibilidad.
  - » Por ejemplo, el país decide que participen en el muestreo  $n = 20$  consultorios.
- Calcule el intervalo de muestreo, IM.
  - » El intervalo de muestreo es la suma de los tamaños de todos los consultorios, 13 666, dividida por el número de consultorios del muestreo, que es 20.  
 $IM = 13.666/20 = 683$ .
- Examine si el intervalo de muestreo es INFERIOR al tamaño de la región MÁS PEQUEÑA.
  - » El intervalo de muestreo es mayor que el tamaño de la región A (tamaño = 500). Por lo tanto, no es seguro que haya como mínimo un consultorio de la región A en la muestra.
- Como el intervalo de muestreo es demasiado grande para garantizar la presencia de al menos un consultorio de la región A, se aumenta el número de consultorios,  $n$ , hasta que el intervalo de muestreo sea INFERIOR al tamaño de la región MÁS PEQUEÑA (o sea, menor que 500).

- » Por ejemplo, cuando  $n = 27$ , el  $IM = 13.666/27 = 506,1481$ .
- » Por ejemplo, cuando  $n = 28$ , el  $IM = 13.666/28 = 488,0714$ .
- » Por lo tanto,  $n = 28$  es el mínimo número de consultorios que deben participar en el muestreo, a fin de asegurar que habrá al menos un consultorio de cada región en la muestra, cuando se aplique el muestreo sistemático.
- » Cuando 28 es un número demasiado grande de consultorios, el país debe considerar la posibilidad de agrupar las regiones pequeñas en regiones más grandes.

### Anexo 1.3: Estratificación

Los países pueden decidir estratificar los consultorios en función de determinadas características como la ubicación del consultorio (por ejemplo, urbano o rural) y el tipo del consultorio (por ejemplo, primario, secundario, terciario, etc.). La ventaja de la estratificación es que los países pueden determinar con anterioridad el número de consultorios que participa en el muestreo en cada estrato. Cuando se practica apropiadamente, la estratificación aumenta la precisión de la encuesta, pero cuando es inadecuada, puede disminuirla.

La estratificación solo se debe emplear en los siguientes casos: 1) cuando el país opta decididamente por fijar el número de consultorios escogidos por estrato para el muestreo (por ejemplo, a fin de escoger el mismo número de consultorios por región); 2) cuando el país busca obtener un tamaño muestral suficiente con el fin de aportar informes precisos específicos de cada estrato; 3) cuando el país prefiere ajustar el diseño de manera que se exijan tamaños muestrales diferentes en los diferentes estratos (por ejemplo, definir un estrato de consultorios pequeños y exigir solo un número reducido de pacientes por cada consultorio pequeño); o 4) cuando se tiene conocimiento de la existencia de un factor a nivel de los consultorios que se asocia con la supresión de la viremia, la retención o la FRVIH (por ejemplo, los consultorios urbanos tienden a presentar una mayor supresión de la viremia que los consultorios rurales).

A fin de lograr una ejecución apropiada de la estratificación se deben observar las siguientes pautas:

#### Definición de los estratos

- El número de variables de estratificación se debe limitar exclusivamente a las que más se asocian con los resulta-

dos o las que son más pertinentes según los diseñadores de la encuesta. Se deben evitar las variables de estratificación superfluas.

- Se debe limitar, siempre que sea posible, el número de niveles de las variables de estratificación. Por ejemplo, urbano y rural son dos niveles; primario, secundario y terciario son tres niveles.
- Cuando se usa más de una variable de estratificación, el número de estratos es igual al producto del número de niveles en cada variable. Por ejemplo, cuando se usan ambas variables a saber, urbano y rural y primario, secundario y terciario, existen seis niveles ( $= 2 \times 3$ ). De nuevo, se debe limitar el número de combinaciones.
- Cuando se usa una variable regional, es preferible utilizar regiones más grandes (como septentrional, central y meridional), en lugar de regiones más pequeñas (como los distritos, de los cuales puede haber muchos). Las regiones pequeñas (definidas por tener pocos pacientes elegibles) se pueden agrupar con otras regiones semejantes.
- Todos los estratos tienen que contener algún elemento. Cuando no existe ningún consultorio terciario urbano, se debe eliminar este estrato. Cuando existen pocos pacientes en los consultorios terciarios urbanos, este estrato se debe agrupar con un estrato semejante, como los consultorios secundarios urbanos.

En general, ningún estrato debe ser demasiado pequeño, es decir, ningún estrato debe contener un número insuficiente de pacientes elegibles.

## Diseño de la encuesta

### Paso 1: Calcule el tamaño muestral eficaz

El primer paso al diseñar la encuesta, después de determinar el número de variables de estratificación, consiste en calcular el tamaño eficaz de la muestra. En el apéndice estadístico se describe el método del cálculo de una muestra eficaz, dada la prevalencia supuesta, la precisión deseada, el número previsto de consultorios en la muestra y el número predeterminado de estratos.

- » EJEMPLO: En el punto temprano de evaluación la prevalencia de supresión de la viremia es 85%, la mitad de amplitud del intervalo de confianza es 5%, el número previsto de consultorios en la muestra es 20 y existen dos estratos: urbano y rural. Entonces, el tamaño total de una muestra eficaz es

de 226 (sin ajustar con respecto al fallo del laboratorio ni al efecto del diseño).

### Paso 2: Asigne el tamaño muestral eficaz a los diferentes estratos

A continuación, se asigna la muestra eficaz a los estratos. En general, el tamaño muestral eficaz se debe asignar proporcionalmente a cada estrato.

- » EJEMPLO: Cuando 60% de los pacientes elegibles residen en las zonas urbanas y 40% en las zonas rurales, es el tamaño muestral eficaz en el estrato urbano y es el tamaño muestral eficaz en el estrato rural.

Todo diseño que no asigne el tamaño muestral de manera proporcional al tamaño de los estratos será menos eficaz (como cuando se escogen muestras de igual dimensión en regiones cuyo tamaño difiere notablemente) y por lo tanto no se recomienda.

### Paso 3: Calcule el tamaño real de la muestra

Ahora, en cada estrato se usa la muestra eficaz con el fin de determinar un tamaño real de la muestra que sea apropiado. El tamaño muestral eficaz se debe expandir en función del efecto del diseño, la tasa calculada de fallos del laboratorio y otros factores descritos en el cálculo del tamaño de las muestras.

- » EJEMPLO: Suponiendo un número total previsto de 20 consultorios, el país podría decidir el muestreo de 12 consultorios urbanos con 22 pacientes por consultorio y ocho consultorios rurales con 22 pacientes por consultorio (ajustando en función del fallo del laboratorio, la proporción prevista de pacientes que reciben regímenes de primera línea y la proporción prevista de pacientes en regímenes de primera línea que comportan INNTI).

Los países no tienen que incluir en la muestra el mismo número de pacientes por consultorio en los diferentes estratos.

- » EJEMPLO: Dado que los consultorios urbanos son mucho más grandes que los consultorios rurales, el país podría escoger un diseño diferente. Se podría decidir el muestreo de ocho consultorios urbanos con 34 pacientes por consultorio y 12 consultorios rurales con 14 pacientes por consultorio. EL PAÍS TIENE QUE INCLUIR EN EL MUESTREO COMO MÍNIMO DOS CONSULTORIOS POR CADA ESTRATO, aunque el estrato sea pequeño. Esta condición es muy importante en la etapa de análisis de la encuesta.

## Ejecución de la encuesta

Con el fin de llevar a cabo la encuesta, los países elaboran una tabla de muestreo por cada estrato. En cada estrato, los países pueden aplicar un muestreo sistemático a fin seleccionar el número previsto de consultorios. El método general del muestreo sistemático es igual al método que se describió arriba en el anexo 1.1.

- » EJEMPLO: Se elabora una lista de todos los consultorios urbanos. Se aplica un muestreo sistemático con el fin de seleccionar 12 consultorios urbanos (cuando se escoge el primer diseño). Se elabora una lista de todos los consultorios rurales. Se aplica un muestreo sistemático con el fin de seleccionar ocho consultorios rurales.

## Anexo 1.4: Plan de análisis de los datos

A continuación se suministran instrucciones de aplicación sencilla destinadas al análisis de los datos en el programa Stata.

Es posible usar otros programas estadísticos con el fin de llevar a cabo el análisis de los datos, siempre y cuando permitan los ajustes adecuados con respecto a los ponderadores, la conglomeración y la estratificación (en caso de ser necesaria) de la encuesta. Es de esperar que todos los programas estadísticos generen estimaciones puntuales idénticas, pero no todos producirán estimaciones idénticas del error estándar. Los programas estadísticos que no autorizan al usuario a especificar el factor de corrección para poblaciones finitas en cada etapa del muestreo sobrestimarán el error estándar, sobre todo en los países cuyas poblaciones aptas son pequeñas. En los programas Stata, SUDAAN y R's survey los usuarios pueden especificar las correcciones para poblaciones finitas en cada etapa del muestreo. Los programas SAS y WesVar no lo admiten después de la primera etapa del muestreo. En Epi Info el usuario no puede especificar ninguna corrección para poblaciones finitas.

En las instrucciones se indican las desviaciones correspondientes a los diseños que utilizan la estratificación o el muestreo de todos los centros. El diseño de una encuesta sin estratificación y con un subconjunto único de centros se denomina diseño estándar. Las encuestas pueden recoger datos de los pacientes que han recibido TARV ya sea durante 12 meses ( $\pm$  3 meses), lo cual corresponde al punto temprano de evaluación, durante 48 meses y más, que corresponde al punto tardío de evaluación o

pueden recoger los datos en ambos puntos. Los países que realizan la encuesta con un punto temprano de evaluación también pueden recoger los datos sobre la retención, ya sea mediante un censo o una encuesta de retención (véase la sección 4.3 y el anexo 1.6).

A continuación se presenta el ejemplo aplicado de una encuesta que evalúa solo los resultados del punto temprano de evaluación con un diseño estándar es decir, una encuesta donde se practica el muestreo de un subconjunto de consultorios sin estratificación. En este ejemplo, la retención se evalúa mediante una encuesta de retención. En el ejemplo, se seleccionaron 19 consultorios únicos mediante un muestreo sistemático con probabilidad de selección proporcionales al tamaño de la población, según se describe en el anexo 1.1. De cada consultorio se inscribieron 23 pacientes en la encuesta de supresión de la viremia y se examinaron 83 expedientes clínicos a fin de calcular la retención. Dado que en el muestreo sistemático se seleccionó dos veces el consultorio "S", de este consultorio se incluyeron 46 pacientes y se examinaron 166 expedientes clínicos. Los tamaños muestrales específicos de cada consultorio también pueden variar debido a las diferencias en la tasa de fallos del laboratorio o la insuficiencia de inscripción en la encuesta.

### I. Resumen de la información de los centros

Cree en Excel una hoja de cálculo que resuma la información necesaria sobre cada centro.

1. Anote el código único de identificación de los centros de la muestra en una columna denominada "ID\_CENTRO".<sup>34</sup>
2. Cuando se usa estratificación: Anote el código de identificación del estrato de cada uno de los centros del muestreo en una columna denominada "ID\_ESTRATO".
3. Calcule el peso de muestreo de cada centro y anótelos en una columna denominada "PESO\_MUESTREO\_CENTRO".
  - a. Estándar: Este peso es igual al intervalo de muestreo de la tabla de muestreo sistemático (por ejemplo, 683) dividido por el tamaño estimado del centro en la columna C de la tabla (por ejemplo, el peso del centro E es , redondeado a 42,688). Nota: los centros más pequeños tendrán pesos de muestreo más grandes.
  - b. Estratificación: En un centro de un determinado estrato, el peso es igual al intervalo de muestreo de la tabla

de muestreo sistemático propio del estrato, dividido por el tamaño estimado del centro en la misma tabla. Nota: cada estrato tendrá un intervalo de muestreo diferente.

- c. Todos los centros: En este caso el peso es igual a 1 en todos los centros.
4. Punto temprano de evaluación: Resuma los datos recogidos en el punto temprano de evaluación.
  - a. Anote la estimación del tamaño de las poblaciones aptas a los 6 meses en una columna denominada "N\_PACIENTES\_6MESES\_TEMPR". La población apta en el punto temprano de evaluación se define como el número de pacientes que han recibido tratamiento entre 9 y 15 meses, durante el período de 6 meses de la encuesta en cada centro (este valor se puede extrapolar usando el método descrito en la sección 9.2.2 cuando el tamaño de la población apta se observó durante menos de 6 meses).
  - b. Anote el número de pacientes tratados durante 9 a 15 meses en cada centro que cuentan con resultados de amplificación para la viremia, en una columna denominada "N\_MUESTRAS\_AMPLIFICADAS\_TEMPR".
  - c. Anote el número de pacientes tratados durante 9 a 15 meses en cada centro que presentan supresión de la viremia, en una columna denominada "N\_MUESTRAS\_CON\_SUPRESIÓN\_TEMPR".
  - d. Anote el número de pacientes tratados durante 9 a 15 meses en cada centro que no lograron suprimir la viremia, en una columna denominada "N\_MUESTRAS\_SIN\_SUPRESIÓN\_TEMPR".
  - e. Anote el número de pacientes tratados durante 9 a 15 meses en cada centro que cuentan con secuencias de genotipificación, en una columna denominada "N\_MUESTRAS\_GENOTIPIFICADAS\_TEMPR".
5. Punto tardío de evaluación: Resuma los datos recogidos en el punto tardío de evaluación.
  - a. Anote la estimación del tamaño de las poblaciones aptas a los 6 meses en una columna denominada "N\_PACIENTES\_6MESES\_TARD". La población apta en el punto tardío de evaluación se define como el número de pacientes que han recibido tratamiento por 48 meses y más, durante el período de 6 meses de la encuesta en cada centro (este valor se puede extrapolar usando el método descrito en la sección 9.2.2 cuando el tamaño de

la población apta se observó por menos de 6 meses).

- b. Anote el número de pacientes tratados durante 48 meses y más en cada centro que cuentan con resultados de amplificación de la viremia, en una columna denominada "N\_MUESTRAS\_AMPLIFICADAS\_TARD".
  - c. Anote el número de pacientes tratados durante 48 meses y más en cada centro que presentan supresión de la viremia, en una columna denominada "N\_MUESTRAS\_CON\_SUPRESIÓN\_TARD".
  - d. Anote el número de pacientes tratados durante 48 meses y más en cada centro que no lograron suprimir la viremia, en una columna denominada "N\_MUESTRAS\_SIN\_SUPRESIÓN\_TARD".
  - e. Anote el número de pacientes tratados durante 48 meses y más en cada centro que cuentan con secuencias de genotipificación, en una columna denominada "N\_MUESTRAS\_GENOTIPIFICADAS\_TARD".
6. En este ejemplo, se calcula la retención a partir de la información recogida en los centros de la encuesta según el método descrito en el anexo 1.6, a saber:
- Anote el número de pacientes elegibles para el examen de la retención en su expediente clínico, en una columna denominada "N\_ELEGIBLES\_FID".
- a. Anote el número de pacientes en cuyos expedientes clínicos se examinó la retención, en una columna denominada "N\_EXAMINADOS".
  - b. Anote el número de pacientes en cuyos expedientes clínicos se examinó la retención, con exclusión de los pacientes con una transferencia documentada a otro centro, en una columna denominada "N\_EXAMINADOS\_EXCL\_TRANSFERIDOS".
  - c. Anote el número de pacientes cuyos expedientes clínicos indicaron que permanecían fidelizados al tratamiento a los 12 meses, en una columna denominada "N\_FIDELIZADOS".
7. Guarde los datos en una hoja de cálculo, de tipo "DATOS\_FRA\_CENTRO.xlsx".

El cuadro A2 abajo presenta un ejemplo de los datos a escala de los centros en un diseño estándar y con examen exclusivo del punto temprano de evaluación.

34. Los nombres de las variables se indican en letras mayúsculas. No es necesario ni recomendable incluir las comillas en el encabezado de las columnas.

**Cuadro A2: Ejemplo de los datos de los centros con un diseño estándar y examen exclusivo del punto temprano de evaluación**

ID_CENTRO	PESO_MUESTREO_CENTRO	N_PACIENTES_6MESES_TEMPR	N_MUESTRAS_AMPLIFICADAS_TEMPR	N_MUESTRAS_CON_SUPRESIÓN_TEMPR	N_MUESTRAS_SIN_SUPRESIÓN_TEMPR	N_MUESTRAS_GENOTIPIFICADAS_TEMPR	N_ELEGIBLES_FID	N_EXAMINADOS	N_EXAMINADOS_EXCL_TRANSFERIDOS	N_FIDELIZADOS
E	42,688	18	17	16	1	1	18	18	17	15
G	1,935	402	23	20	3	3	220	83	77	62
J	1,131	580	21	16	5	4	252	83	77	64
K	1,138	633	22	19	3	3	274	83	78	69
M	1,783	420	21	18	3	3	168	83	78	63
S	0,994	778	40	36	4	4	317	166	156	133
...										

## II Resumen de la información sobre la supresión de la viremia de los pacientes)

Cree en Excel una hoja de cálculo que resuma la información necesaria de cada paciente de la muestra, a fin de estimar la proporción de supresión de la viremia de la encuesta.

1. Anote la identificación única de los pacientes en una columna denominada "ID".
2. Anote la identificación del centro en una columna denominada "ID\_CENTRO" (debe ser idéntica a la identificación del centro en la columna denominada ID\_CENTRO en la hoja de cálculo de los centros).
3. Punto temprano de evaluación: Anote una variable binaria que indique si el paciente es apto para la evaluación en el punto temprano (ha recibido tratamiento durante 9 a 15 meses), en una columna denominada "PACIENTE\_TEMPR\_BN".
4. Punto tardío de evaluación: Anote una variable binaria que indique si el paciente es apto para la evaluación en el punto tardío (ha recibido tratamiento durante 48 meses o más), en una columna denominada "PACIENTE\_TARD\_BN".
5. Anote una variable binaria que indique si el paciente recibe un TARV de primera línea en una columna denominada "PRIMERA\_LÍNEA\_BN" (1 si recibe TARV de primera línea; 0 si no recibe TARV de primera línea; faltante cuando no se registró la línea de tratamiento).
6. Anote una variable binaria que indique si el paciente recibe un TARV de primera línea que comporta INNTI, en una columna denominada "PRIMERA\_LÍNEA\_INNTI\_BN" (1 si recibe INNTI de primera línea; 0 si no recibe TARV de primera línea o si no recibe INNTI; faltante cuando no se registró esta información).
7. Anote una variable binaria que indique si se logró amplificar la muestra para determinación de la viremia, en una columna denominada "AMPLIFICADA\_BN" (1 si se amplificó; 0 si no se amplificó; faltante cuando no se obtuvo la muestra sanguínea).
8. Anote una variable binaria que indique si se suprimió la viremia en un paciente, en una columna denominada "VIREMIA\_SUPRIMIDA\_BN" (1 si se suprimió; 0 si no se suprimió; faltante cuando no se obtuvo la muestra sanguínea o cuando la muestra no se pudo amplificar).
9. En los pacientes sin supresión de la viremia, anote una variable binaria que indique si se practicó la genotipificación de la muestra del paciente, en una columna denominada "GENOTIPIFICADA\_BN" (1 si se genotipificó; 0 si no se genotipificó porque no se envió la muestra al laboratorio, porque la muestra no se pudo genotipificar o porque el resultado no aprobó el examen de la garantía de la calidad). Esta columna debe quedar en blanco en los pacientes que no necesitaban la genotipificación porque obtuvieron la supresión virológica o porque no contaban con resultado de determinación de la viremia.
10. En los pacientes cuya muestra se genotipificó de manera satisfactoria, se debe anotar un indicador de la FRVIH en una columna denominada "CUALQUIER\_FRHIV\_BN" (0 cuando no se detectó ninguna FRVIH, 1 cuando se detectó FRVIH). Esta columna debe quedar en blanco en los pa-

**Cuadro A3: Ejemplo de datos de los pacientes sobre la supresión de la viremia en el punto temprano de evaluación**

ID	ID_CENTRO	PACIENTE_TEMPR_BN	PRIMERA_LINEA_BN	PRIMERA_LÍNEA_INNTI_BN	AMPLIFICADA_BN	VIREMIA_SUPRIMIDA_BN	GENOTIPIFICADA_BN	CUALQUIER_FRVIH_BN
E1_SV	E	1	1	1	1	0	1	1
E2_SV	E	1	0	0	1	0	0	
E3_SV	E	1			1	1		
....								
G1_SV	G	1	1	0	0			

cientes en quienes no se obtuvo la muestra sanguínea, no se envió la muestra al laboratorio, en cuyas muestras falló el estudio de genotipificación o cuyos genotipos no aprobaron el examen de garantía de la calidad.

1. Guarde los datos en una hoja de cálculo, como "DATOS\_FRA\_SV\_PACIENTE.xlsx".

En ejemplo del cuadro anterior:

- El paciente E1\_SV (del centro E) estaba en tratamiento con un régimen de primera línea que comportaba INNTI durante 9 a 15 meses, no logró suprimir la viremia y presentó pruebas de FRVIH.
- El paciente E2\_SV (del centro E) no estaba recibiendo un régimen de primera línea (aunque había recibido tratamiento durante 9 a 15 meses), no logró suprimir la viremia y no contaba con un genotipo.
- El paciente E3\_SV (del centro E) estaba en tratamiento con un régimen desconocido durante 9 a 15 meses y logró la supresión de la viremia.
- El paciente G1\_SV (del centro G) estaba recibiendo tratamiento con un régimen de primera línea que no comportaba INNTI durante 9 a 15 meses y no contaba con un resultado de determinación de la viremia.

### III Resumen de la información sobre la retención de los pacientes

Cuando se recogió información sobre la retención, cree en Excel una hoja de cálculo que resuma la información necesaria de cada expediente clínico que se escogió con el fin de examinar la proporción de retención en la encuesta.

1. Anote la identificación única del paciente en una columna denominada "ID"

2. Anote la identificación del centro en una columna denominada "ID\_CENTRO" (debe ser idéntica a la identificación del centro en la columna denominada ID\_CENTRO en la hoja de cálculo de los centros).
3. Anote una variable binaria que indique si el paciente permanecía fidelizado al tratamiento a los 12 meses, en una columna denominada "FIDELIZADO\_BN" (1 si se ha fidelizado; 0 si no se ha fidelizado; y faltante en los pacientes con documentación de transferencia a otro centro).
4. Guarde los datos en una hoja de cálculo, como "DATOS\_FRA\_FID\_PACIENTE.xlsx".

El cuadro A4 abajo presenta un ejemplo de los datos sobre la retención de los pacientes.

**Cuadro A4: Ejemplo de datos sobre la retención de los pacientes**

ID	ID_CENTRO	FIDELIZADO_BN
E1_FID	E	1
E2_FID	E	0
E3_FID	E	

En el ejemplo del cuadro anterior:

- El paciente E1\_FID (del centro E) permanecía fidelizado al tratamiento a los 12 meses.
- El paciente E2\_FID (del centro E) no estaba fidelizado a los 12 meses.
- El paciente E3\_FID (del centro E) inició el tratamiento en el consultorio E pero se documentó su transferencia a otro centro.

## IV Importación de los datos sobre la supresión de la viremia al programa Stata

1. Importe los datos del centro haciendo uso de la opción de importación de datos (File/Import/Excel Spreadsheet).<sup>35</sup> Escoja la hoja de cálculo con la ayuda del botón navegación (Browse). Escoja importar la primera fila como nombre de las variables, activando la casilla Import first row as variable names. Cambie a mayúsculas las letras de las variables a fin de preservar sus nombres.
2. Guarde los datos del centro en un archivo con extensión .dta mediante la opción de guardar (File/Save). En este ejemplo, se guardan los datos como "DATOS\_FRA\_CENTRO.dta".
3. Importe los datos de supresión de la viremia de los pacientes mediante la opción de importación de los datos (File/Import/Excel Spreadsheet). Escoja la hoja de cálculo adecuada con la ayuda del botón Browse. Active la casilla para importar la primera fila como nombre de las variables. Cambie a mayúsculas las letras de las variables a fin de preservar sus nombres.
4. Guarde los datos de supresión de la viremia de los pacientes en un archivo con extensión .dta mediante la opción (File/Save). En este ejemplo, se guardan los datos como "DATOS\_FRA\_SV\_PACIENTE.dta". Haga clic en "Yes" a fin de reemplazar los datos presentes en la memoria.
5. Reúna los dos conjuntos de datos mediante el comando de fusión Merge (Data/Combine datasets/Merge two datasets). Escoja la opción "Many-to-one". Escoja o escriba "ID\_CENTRO" como la Key Variable. Use el botón Browse a fin de escoger "DATOS\_FRA\_CENTRO.dta". Haga clic en OK.
6. Punto temprano de evaluación: Conserve solo las observaciones que reúnen los requisitos para el punto temprano de evaluación que cuentan con resultados de amplificación de la viremia. En la línea de comandos, escriba "keep if PACIENTE\_TEMPR\_BN==1 & AMPLIFICADO\_BN==1".<sup>36</sup>
7. Punto tardío de evaluación: Conserve solo las observaciones que reúnen los requisitos para el punto tardío de evaluación, que cuentan con resultados amplificados de la viremia. En la línea de comandos, escriba "keep if PACIENTE\_TARD\_BN==1 & AMPLIFICADO\_BN==1".  
Ambos puntos de evaluación: Ejecute solo los comandos del

punto temprano de evaluación (omite el paso 7). Repita el procedimiento para el punto tardío de evaluación únicamente (omite el paso 6).

## V Creación de los ponderadores de la encuesta y otras variables necesarias para el análisis de supresión de la viremia y la FRVIH

A continuación se presentan las instrucciones sobre el análisis del punto temprano de evaluación, las cuales se pueden extender fácilmente al análisis del punto tardío de evaluación, al sustituir todas las variables TEMPR por sus equivalentes TARD.

1. Cree los ponderadores de la encuesta para los resultados 1a, 1b y 1c. En la línea de comandos, escriba "generate PESO\_RESULTADO1 = PESO\_MUESTREO\_CENTRO\*(N\_PACIENTES\_6MESES\_TEMPR/N\_MUESTRAS\_AMPLIFICADAS\_TEMPR)".
2. Cree los pesos de la encuesta para los resultados 3a, 3b, 3c y 4. En la línea de comandos escriba lo siguiente:
  - a. "generate PESO\_RESULTADO3 = PESO\_RESULTADO1."
  - b. "replace PESO\_RESULTADO3 = PESO\_RESULTADO1\*(N\_MUESTRAS\_SIN\_SUPRESIÓN\_TEMPR/N\_MUESTRAS\_GENOTIPIFICADAS\_TEMPR) if GENOTIPIFICADA\_BN==1".
3. Cree una variable que indique el número total de centros en el marco de muestreo (antes del muestreo sistemático).
  - a. Estándar o todos los centros: En el presente ejemplo, hubo en total 41 centros. En la línea de comandos, escriba "generate TOTAL\_CENTROS\_N = 41". En la práctica, reemplace 41 por el número propio de su país.
  - b. Estratificación: La variable debe hacer referencia al número total de centros en el marco de muestreo específico de cada estrato. En la línea de comandos, escriba "generate TOTAL\_CENTROS\_N = :'. Luego, con cada estrato, use el comando reemplazar con el fin de detectar la cifra específica de cada estrato. Por ejemplo, si hay 50 centros en el estrato 1 y 40 centros en el estrato 2, escriba "replace TOTAL\_CENTROS\_N = 50 if ID ESTRATO == 1" y "replace TOTAL\_CENTROS\_N = 40 if == ID ESTRATO == 2".
4. Cree una variable que se usará con el fin de comunicar los resultados para la agregación global. En la línea de comandos, escriba "generate TAMAÑO\_POBLACION = 1".

35. (Menu/Option/Sub-option) indica el uso de los menús desplegables a fin de escoger una opción.

36. En Stata nunca incluya las comillas en la línea de comando. Escriba solo el texto que contienen.

## VI Declaración del diseño de la encuesta y el análisis de los datos sobre la supresión de la viremia y la FRVIH

1. Declare el diseño de la encuesta que se usó con los resultados 1a, 1b y 1c (Statistics/Survey data analysis/Setup & utilities/Declare survey design for dataset).
  - a. De la pestaña Main, cambie "Number of stages" a 2.
  - b. Escoja "ID\_CENTRO" como "Stage 1: Sampling units".
  - c. Estándar o todos los centros: Deje en blanco "Stage 1: Strata".
  - d. Estratificación: Escoja "ID\_ESTRATO" como "Stage 1: Strata".
  - e. Escoja "N\_TOTAL\_CENTROS" como la "Stage 1: Finite pop. correction".
  - f. Escoja "ID" como la "Stage 2: Sampling units".
  - g. Deje en blanco "Stage 2": Strata".
  - h. Escoja "N\_PACIENTES\_6MESES\_TEMPR" como la "Stage 2: Finite pop. correction".
  - i. De la pestaña Weights (pesos), escoja "PESO\_RESULTA-D01" como "Sampling weight variable".
  - j. De la pestaña de SE (error estándar), seleccione "Center at the grand mean" para los estratos con una unidad de muestreo única. Haga clic en OK.
2. Analice el resultado 1a. (Statistics/Survey data analysis/Mean, proportions, ratios, totals/Proportions).
  - a. De la pestaña Model, escoja "VIREMIA\_SUPRIMIDA\_BN" como la "Variable". Haga clic en OK.
  - b. La estimación puntual, el error estándar y el intervalo de confianza de 95% de la prevalencia de supresión de la viremia en los pacientes que reciben regímenes de primera línea se encuentran en la fila denominada "1".
  - c. En la salida, Output, el número de unidades primarias de muestreo (PSU, por primary sampling unit) es igual al número de consultorios únicos que aportaron muestra a la encuesta. Los grados de libertad del diseño (Design df) son iguales al número de PSU menos el número de estratos y el número de estratos es igual a 1 cuando no se usó ninguna estratificación.
3. Analice el resultado 1b. (Statistics/Survey data analysis/Mean, proportions, ratios, totals/Proportions).
  - a. De la pestaña Model, escoja "CUALQUIER\_FRVIH\_BN" como "Variable(s)".
  - b. De la pestaña if/in/over, escriba en la casilla "if: (expresión)" "PRIMERA\_LÍNEA\_BN==1" (selecciona solo los pacientes que reciben regímenes de primera línea). Haga clic en OK.

### . svy linearized : proportion VIREMIA\_SUPRIMIDA\_BN

Survey: Proportion estimation				
Number of strata =	1	Number of obs =	417	
Number of PSUs =	19	Population size =	13408.1	
		Design df =	18	
		Proportion	Linearized Std. Err.	[95% Conf. Interval]
VIREMIA_SUPRIMIDA_BN				
0	.1647105	.0167436	.1324727	.2029581
1	.8352895	.0167436	.7970419	.8675273

- c. La estimación puntual, el error estándar y el intervalo de confianza de 95% de la prevalencia de supresión de la viremia en los pacientes que reciben regímenes de primera línea se encuentran en la fila denominada "1".
- d. El número de observaciones que se usa a fin de calcular este resultado se denomina "Subpop. no. obs". El valor denominado "Number of obs" no es una cantidad significativa y se debe ignorar.

### . svy linearized, subpop(if PRIMERA\_LÍNEA\_BN==1) : proportion VIREMIA\_SUPRIMIDA\_BN

Survey: Proportion estimation				
Number of strata =	1	Number of obs =	417	
Number of PSUs =	19	Population size =	13408.1	
		Subpop. no. obs =	311	
		Subpop. size =	9924.89	
		Design df =	18	
		Proportion	Linearized Std. Err.	[95% Conf. Interval]
VIREMIA_SUPRIMIDA_BN				
0	.1712323	.0199764	.1332345	.2173494
1	.8287677	.0199764	.7826506	.8667655

- e. La estimación puntual, el error estándar y el intervalo de confianza de 95% de la prevalencia de supresión de la viremia en los pacientes que reciben regímenes de primera línea se encuentran en la fila denominada "1".
4. Analice el resultado 1c de la misma manera que el resultado 1b, escogiendo como subpoblación apropiada a los pacientes que reciben regímenes de primera línea basados en INNTI ("PRIMERA\_LÍNEA\_INNTI\_BN==1").



5. Declare el diseño de la encuesta que se usó con los resultados 3a, 3b y 4 (Statistics/Survey data analysis/Setup & utilities/Declare survey design for dataset).
  - a. En las pestañas Main y SE, escoja las mismas opciones descritas en la etapa 1.
  - b. De la pestaña Weights, escoja "PESO\_RESULTADO3" como la "Sampling weight variable". Haga clic en OK.
6. Analice el resultado 3a. (Statistics/Survey data analysis/Means, proportions, ratios, totals/Proportions).
  - a. De la pestaña Model, escoja como "Variable" "CUALQUIER\_FRVIH\_BN".
  - b. De la pestaña if/in/over, escriba en la casilla "If: (expression)" "VIREMIA\_SUPRIMIDA\_BN==0" (selecciona solo a los pacientes con fracaso de la prueba de la viremia). Haga clic en OK.
  - c. La estimación puntual, el error estándar y el intervalo de confianza de 95% de la prevalencia de FRVIH en los pacientes que no lograron suprimir la viremia se encuentran en la fila denominada "1".

**. svy linearized, subpop(if VIREMIA\_SUPRIMIDA\_BN==0) : proportion CUALQUIER\_FRVIH\_BN**

Survey: Proportion estimation			
Number of strata =	1	Number of obs =	409
Number of PSUs =	19	Population size =	13408.1
		Subpop. no. obs =	61
		Subpop. size =	2208.46
		Design df =	18

	Proportion	Linearized Std. Err.	[95% Conf. Interval]	
CUALQUIER_FRVIH_BN				
0	.3703671	0.0641972	.248055	.5119297
1	.6296329	0.0641972	.4880703	.751945

7. Analice el resultado 3b. (Statistics/Survey data analysis/Means, proportions, ratios, totals/Proportions).
  - a. De la pestaña Model, escoja como "Variable" "CUALQUIER\_FRVIH\_BN".
  - b. De la pestaña if/in/over, escriba en la casilla "If: (expression)" "VIREMIA\_SUPRIMIDA\_BN==0 & PRIMERA\_LÍNEA\_BN==1" (selecciona solo a los pacientes con fracaso de la viremia Y que reciben regímenes de primera línea). Haga clic en OK.

- c. La estimación puntual, el error estándar y el intervalo de confianza de 95% de la prevalencia de FRVIH en los pacientes que no lograron suprimir la viremia y que reciben regímenes de primera línea, se encuentran en la fila denominada "1".

**. svy linearized, subpop(if VIREMIA\_SUPRIMIDA\_BN==0 & PRIMERA\_LÍNEA\_BN==1) : proportion CUALQUIER\_FRVIH\_BN**

Survey: Proportion estimation			
Number of strata =	1	Number of obs =	412
Number of PSUs =	19	Population size =	13505.9
		Subpop. no. obs =	49
		Subpop. size =	1737.59
		Design df =	18

	Proportion	Linearized Std. Err.	[95% Conf. Interval]	
CUALQUIER_FRVIH_BN				
0	0.3620066	0.0710998	0.2290949	0.5200138
1	0.6379934	0.0710998	0.4799862	0.7709051

8. Analice el resultado 3c de la misma manera que el resultado 3b, escogiendo como subpoblación apropiada a los pacientes que reciben regímenes de primera línea basados en INNTI que no lograron suprimir la viremia ("VIREMIA\_SUPRIMIDA\_BN==0 & PRIMERA\_LÍNEA\_INNTI\_BN==1").
9. Analice el resultado 4. (Statistics/Survey data analysis/Means, proportions, ratios, totals/Proportions).
  - a. De la pestaña Model, escoja como "Variable" "CUALQUIER\_FRVIH\_BN". Haga clic en OK.
  - b. La estimación puntual, el error estándar y el intervalo de confianza de 95% de la prevalencia de FRVIH se encuentran en la fila denominada "1".

**. svy linearized : proportion CUALQUIER\_FRVIH\_BN**

Survey: Proportion estimation				
Number of strata =	1	Number of obs =	409	
Number of PSUs =	19	Population size =	13408.1	
		Design df =		18

	Proportion	Linearized Std. Err.	[95% Conf. Interval]	
CUALQUIER_FRVIH_BN				
0	0.8962929	0.0153352	0.8593722	0.9243733
1	.01037071	0.0153352	0.0756267	0.1406278

10. Analice los datos que se comunicarán para el análisis global agregado. El ejemplo que se presenta corresponde a la prevalencia de supresión de la viremia en los pacientes que no reciben regímenes de primera línea.

- Repita el paso 1 a fin de declarar el diseño de la encuesta que se usó con los resultados 1a, 1b y 1c.
- Repita el paso 3, pero de la pestaña if/in/over, escriba en la casilla "If: (expression)" "PRIMERA\_LÍNEA\_BN==0" (selecciona solo a los pacientes que no reciben regímenes de primera línea). Haga clic en OK.

La estimación puntual y el error estándar de la prevalencia de supresión de la viremia en los pacientes que no reciben regímenes de primera línea se encuentran en la fila denominada "1". El número de observaciones usadas en la formulación de esta estimación se denomina "Subpop. no. obs"; esta cifra es igual al número de pacientes que no reciben regímenes de primera línea, que cuentan con resultados de determinación de la viremia). Los grados de libertad del diseño se denominan de "Design df".

**. svy linearized, subpop(if VIREMIA\_SUPRIMIDA\_BN==0 & PRIMERA\_LÍNEA\_BN==0) : proportion CUALQUIER\_FRVIH\_BN**

Survey: Proportion estimation			
Number of strata =	1	Number of obs =	414
Number of PSUs =	19	Population size =	13568
		Subpop. no. obs =	12
		Subpop. size =	470.874
		Design df =	18

	Proportion	Linearized Std. Err.	[95% Conf. Interval]	
CUALQUIER_FRVIH_BN				
0	.4012185	.1706397	.1309441	.7487311
1	.5987815	.1706397	.2512689	.8690559

- Con el fin de agregar los datos a un nivel global, también se necesita el numerador de la estimación de la prevalencia de supresión de la viremia (y su correspondiente error estándar) y el denominador de la estimación de la prevalencia de supresión de la viremia (y su correspondiente error estándar). En este caso, el numerador corresponde a una estimación del número total de pacientes que han

estado en tratamiento por 9 a 15 meses en el país durante el período de 6 meses de la encuesta, no han recibido regímenes de primera línea y presentan supresión de la viremia. El denominador corresponde a una estimación del número total de pacientes que han estado en tratamiento por 9 a 15 meses en el país durante el período de 6 meses de la encuesta y que no han recibido regímenes de primera línea. La prevalencia es igual al numerador dividido por el denominador. Escoja (Statistics/Survey data analysis/Means, proportions, ratios, totals/Totals). De la pestaña Model, en la ventana de Variables escriba o escoja "VIREMIA\_SUPRIMIDA\_BN TAMAÑO\_POBLACIÓN". De la pestaña if/in/over, escriba en la casilla "If: (expression)" "VIREMIA\_SUPRIMIDA\_BN==0" (selecciona solo a los pacientes que no reciben regímenes de primera línea). Haga clic en OK.

- La estimación del numerador y su error estándar se encuentran en la fila denominada "VIREMIA\_SUPRIMIDA\_BN". La estimación del denominador y su error estándar se encuentran en la fila denominada "TAMAÑO\_POBLACIÓN".

**. svy linearized, subpop(if VIREMIA\_SUPRIMIDA\_BN==0 & PRIMERA\_LÍNEA\_BN==0) : total CUALQUIER\_FRVIH\_BN TAMAÑO\_POBLACIÓN**

Survey: Proportion estimation			
Number of strata =	1	Number of obs =	414
Number of PSUs =	19	Population size =	13568
		Subpop. no. obs =	12
		Subpop. size =	470.874
		Design df =	18

	Proportion	Linearized Std. Err.	[95% Conf. Interval]	
CUALQUIER_FRVIH_BN	281.9504	109.4564	51.99112	511.9097
TAMAÑO_POBLACIÓN	470.8736	147.0261	161.9833	779.764

## VII Importación de los datos sobre la retención al programa Stata

- Importe los datos sobre la retención de los pacientes usando la opción de importación de datos (File/Import/Excel Spreadsheet). Escoja la hoja de cálculo con la ayuda del botón de navegación Browse. Active la casilla para importar la primera fila como nombre de las variables. Cambie a

mayúsculas las letras de las variables a fin de preservar sus nombres.

2. Guarde los datos de retención de los pacientes en un archivo con extensión .dta mediante la opción de guardar (File/Save). En el presente ejemplo, se guardan los datos como "DATOS\_FRA\_FID\_PACIENTE.dta". Haga clic en "Yes" a fin de reemplazar los datos presentes en la memoria.
3. Reúna el conjunto de datos de retención y el conjunto de datos de los centros mediante el comando de fusión Merge (Data/Combine datasets/Merge two datasets). Escoja la opción "Many-to-one". Escoja o escriba "ID\_CENTRO" como la Key Variable. Mediante el botón Browse para escoger "DATOS\_FRA\_CENTRO.dta". Haga clic en OK.

## VIII Creación de los ponderadores de la encuesta y otras variables necesarias para el análisis de la retención

1. Cree el ponderador de la encuesta para el resultado 2a (retención). En la línea de comandos, escriba "generate PESO\_RESULTADO2A = PESO\_MUESTREO\_CENTRO\*(N\_ELEGIBLES\_FID/N\_EXAMINADOS)".
2. Cree una variable que indique el número total de centros en el marco de muestreo (antes del muestreo sistemático).
  - a. Estándar o todos los centros: En el presente ejemplo, hubo un total de 41 centros en el marco de muestreo (tabla del muestreo sistemático). En la línea de comandos, escriba "generate N\_TOTAL\_CENTROS = 41". En la práctica, reemplace 41 con el número propio de su país.
  - b. Estratificación: La variable debe hacer referencia al número total de centros del marco de muestreo específico de cada estrato. En la línea de comandos, escriba "generate N\_TOTAL\_CENTROS = ". Luego, con cada estrato, use el comando replace con el fin de encontrar el número específico del estrato. Por ejemplo, si hay 50 centros en el estrato 1 y 40 centros en el estrato 2, escriba "replace N\_TOTAL\_CENTROS = 50 if == ID\_ESTRATO == 1" y "replace N\_TOTAL\_CENTROS = 40 if == ID\_ESTRATO == 2".
3. Cree una variable que se usará con el fin de comunicar los resultados para la agregación global. En la línea de comandos, escriba "generate TAMAÑO\_POBLACIÓN = 1".

## IX Declaración del diseño de la encuesta y análisis de los datos del resultado 2a (retención)

1. Declare el diseño de la encuesta para el resultado 2<sup>a</sup> (retención) (Statistics/Survey data analysis/Setup & utilities/Declare survey design for dataset).
  - a. De la pestaña Main, cambie "Number of stages" a 2.
  - b. Escoja "ID\_CENTRO" como "Stage 1: Sampling units".
  - c. Estándar o todos los centros: Deje en blanco "Stage 1: Strata".
  - d. Estratificación: Escoja "ID\_ESTRATO" como la "Stage 1: Strata".
  - e. Escoja "N\_TOTAL\_CENTROS" como "Stage 1: Finite pop. correction".
  - f. Escoja "ID" como "Stage 2: Sampling units".
  - g. Deje en blanco "Stage 2: Strata".
  - h. Escoja "N\_ELEGIBLES\_FID" como "Stage 2: Finite pop. correction".
  - i. De la pestaña Weights, escoja "PESO\_RESULTADO2A" como "Sampling weight variable".
  - j. De la pestaña SE, escoja "Center at the grand mean" para los estratos con una unidad de muestreo única. Haga clic en OK.
2. Analice el resultado 2a. (Statistics/Survey data analysis/Means, proportions, ratios, totals/Proportions).
  - a. De la pestaña Model, escoja "FIDELIZADOS\_BN" como la "Variable". Haga clic en OK.
  - b. La estimación puntual, el error estándar y el intervalo de confianza de 95% de la prevalencia de retención se encuentran en la fila denominada "1".

### . svy linearized : proportion FIDELIZADOS\_BN (ejecuta Proportion estimation en la muestra)

Survey: Proportion estimation			
Number of strata =	1	Number of obs =	1463
Number of PSUs =	19	Population size =	7195.7
		Design df =	18
	Proportion	Linearized Std. Err.	[95% Conf. Interval]
FIDELIZADOS_BN			
0	.1659568	.009645	.146671 .1872221
1	.8340432	.009645	.8127779 .853329

## X **Análisis del Resultado 2b (supresión ajustada de la viremia)**

1. Abra (File/open) el archivo de datos de los centros "DATOS\_FRA\_CENTRO.". Si se le solicita, haga clic en yes a fin de reemplazar los datos presentes en la memoria.
2. Cree una variable que indique el número total de centros en el marco de muestreo (antes del muestreo sistemático).
  - a. Estándar o todos los centros: En el presente ejemplo, hubo en total 41 centros. En la línea de comandos, escriba "generate N\_TOTAL\_CENTROS = 41". En la práctica, reemplace 41 con el número propio de su país.
  - b. Estratificación: La variable debe hacer referencia al número total de centros del marco de muestreo específico de cada estrato. En la línea de comandos escriba "generate N\_TOTAL\_CENTROS = .". Luego, con cada estrato, use el comando replace con el fin de encontrar el número específico del estrato. Por ejemplo, si hay 50 centros en el estrato 1 y 40 centros en el estrato 2, escriba "replace N\_TOTAL\_CENTROS = 50 if ID\_ESTRATO == 1" y "replace N\_TOTAL\_CENTROS = 40 if ID\_ESTRATO == 2".
3. Genere una nueva variable que corresponda a la estimación de la prevalencia de supresión de la viremia en los pacientes fidelizados, propia del centro. En la línea de comandos, escriba "generate PREVALENCIA\_SV = N\_MUESTRAS\_CON\_SUPRESIÓN\_TEMPORAL/N\_MUESTRAS\_AMPLIFICADAS\_TEMPORAL".
4. Genere una nueva variable que corresponda a la estimación de la prevalencia de retención propia del centro. En la línea de comandos, escriba "generate PREVALENCIA\_FID = N\_FIDELIZADOS/N\_EXAMINADOS\_EXCL\_TRANSFERIDOS".
5. Genere una nueva variable que corresponda a la estimación de la prevalencia ajustada de supresión de la viremia, propia del centro. En la línea de comandos, escriba "generate PREVALENCIA\_AJUST = PREVALENCIA\_SV\*PREVALENCIA\_FID".
6. Genere una nueva variable que resuma el número de centros que participaron en el muestreo.
  - a. Estándar o todos los centros: En la línea de comandos, escriba "generate N\_CENTROS\_SELECCIONADOS = \_N".
  - b. Estratificación: En la línea de comandos, escriba "bysort ID\_ESTRATO : generate N\_CENTROS\_SELECCIONADOS = \_N".
7. Genere una nueva variable que corresponda al peso de muestreo para el resultado 2b. En la línea de comandos, escriba "generate PESO\_RESULTADO2B = PESO\_MUESTREO\_CENTRO \*N\_ELEGIBLES\_FID".
8. Declare el diseño de la encuesta que se usó para el resultado 2b (Statistics/Survey data analysis/Setup & utilities/Declare survey design for dataset).
  - a. De la pestaña Main, deje "Number of stages" igual a 1.
  - b. Escoja "ID\_CENTRO" como el "Stage 1: Sampling units".
  - c. Estándar o todos los centros: Deje en blanco "Stage 1 Strata".
  - d. Estratificación: Escoja "ID\_ESTRATO" como el "Stage 1:Strata".
  - e. Escoja "N\_TOTAL\_CENTROS" como el "Stage 1: Finite pop. correction".
  - f. De la pestaña Weights, escoja "PESO\_RESULTADO2B" como la "Sampling weight variable".
  - g. De la pestaña SE escoja "Center at the grand mean" para los estratos con una unidad de muestreo única. Haga clic en OK.
9. Ejecute los siguientes comandos en la línea de comandos:
  - a. "svy linearized : total PREVALENCIA\_AJUST".
  - b. "matrix B\_MAT = e(b)".
  - c. "scalar PREVALENCIA\_AJUST\_PT = B\_MAT[1,1]".
  - d. "scalar DF = e(df\_r)".
  - e. "scalar DENOM = e(N\_pop)".
  - f. "matrix R\_MAT = r(table)".
  - g. "scalar VAR\_TERM1 = R\_MAT[2,1]^2".
  - h. "gen VAR\_SV = ( 1 - N\_MUESTRAS\_AMPLIFICADAS\_TEMPORAL / N\_PACIENTES\_6MESES\_TEMPORAL)\*PREVALENCIA\_SV\*(1 - PREVALENCIA\_SV) / N\_MUESTRAS\_AMPLIFICADAS\_TEMPORAL".
  - i. "gen VAR\_FID = (1- N\_EXAMINADOS\_EXCL\_TRANSFERIDOS / N\_ELEGIBLES\_FID)\*PREVALENCIA\_FID\*(1-PREVALENCIA\_FID)/N\_EXAMINADOS\_EXCL\_TRANSFERIDOS".
  - j. "gen VAR\_TERM2\_CENTRO = (1/DENOM^2)\*N\_CENTROS\_SELECCIONADOS/N\_TOTAL\_CENTROS\*(PESO\_RESULTADO2B ) ^ 2 \* (PREVALENCIA\_SV ^ 2 \* VAR\_FID+PREVALENCIA\_FID^2\*VAR\_SV-VAR\_SV\*VAR\_FID)".
  - k. "summarize VAR\_TERM2\_CENTRO".
  - l. "scalar VAR\_TERM2 = r(sum)".
  - m. "scalar PREVALENCIA\_AJUST\_SE = sqrt(VAR\_TERM1 + VAR\_TERM2)".
  - n. "scalar PREVALENCIA\_AJUST\_LOGIT\_LB = ln(PREVALENCIA\_AJUST\_PT/(1-PREVALENCIA\_AJUST\_PT)) -invttail (DF,0.025)\*PREVALENCIA\_AJUST\_SE/".

- (PREVALENCIA\_AJUST\_PT\*(1- PREVALENCIA\_AJUST\_PT))".
- o. "scalar PREVALENCIA\_AJUST\_LOGIT\_UB = ln(PREVALENCIA\_AJUST\_PT/(1- PREVALENCIA\_AJUST\_PT))+invttail(DF,0.025)\*PREVALENCIA\_ADJ\_SE/(PREVALENCIA\_ADJ\_PT\*(1- PREVALENCIA\_AJUST\_PT))".
- p. "scalar PREVALENCIA\_AJUST\_LB = exp(PREVALENCIA\_AJUST\_LOGIT\_LB)/(1+exp(PREVALENCIA\_AJUST\_LOGIT\_LB))".
- q. "scalar PREVALENCIA\_AJUST\_UB = exp(PREVALENCIA\_AJUST\_LOGIT\_UB)/(1+exp(PREVALENCIA\_AJUST\_LOGIT\_UB))".
- r. "scalar drop VAR\_TERM1 VAR\_TERM2 PREVALENCIA\_AJUST\_LOGIT\_LB PREVALENCIA\_AJUST\_LOGIT\_UB".
- s. "scalar list".
- t. "PREVALENCIA\_AJUST\_PT" corresponde a la estimación puntual del resultado 2b, con un error estándar igual a "PREVALENCIA\_AJUST\_SE" y un intervalo de confianza de 95% ("PREVALENCIA\_AJUST\_LB", "PREVALENCIA\_AJUST\_UB").

#### .scalar list

PREVALENCIA_ADJ_UB =	.72971392
PREVALENCIA_ADJ_LB =	.6690616
PREVALENCIA_ADJ_SE =	.01444775
DENOM =	7651.753
DF =	18
PREVALENCIA_ADJ_PT =	.70026451

Estimación puntual = 70,02% con un intervalo de confianza de 95% (66,91%, 72,97%).

## Anexo 1.5: Notificación de los datos de farmacoresistencia del VIH

Es de esperar que todos los países presenten a la OMS un informe que contenga el siguiente conjunto de datos: 1) la información individual de los pacientes (demográfica y los datos de laboratorio correspondientes); 2) los datos de los consultorios; y 3) las variables de la encuesta comentadas en la sección 9.2, además de las secuencias de genotipificación de los pacientes en un archivo en formato FASTA. Se recomienda que los números de identificación de las secuencias, del paciente y de las muestras sean idénticos.

En los países donde no se puede notificar la información individual sobre los pacientes y las secuencias, se deben comunicar de manera agregada los resultados de la encuesta y los datos complementarios sobre la prevalencia de supresión de la viremia y la FRVIH en diferentes subpoblaciones. En el sitio web de la OMS se puede obtener el instrumento Excel de recogida y notificación de los datos. Los datos de la prevalencia deben comportar un numerador, un denominador, el error estándar de la prevalencia, el error estándar del numerador, el error estándar del denominador y los grados de libertad del diseño, con el fin de permitir la agregación de los datos regionales y mundiales.

En esta encuesta, la clasificación de la FRVIH se basó en el algoritmo de la HIVdb. Este algoritmo comporta cinco grados de resistencia a saber: sensible, bajo grado posible, grado bajo, intermedio y alto. Se considera que las secuencias clasificadas como sensibles y de bajo grado posible de resistencia no presentan "ninguna FRVIH".

A continuación se resume la utilización de estas diferentes categorías:

### 1. Farmacoresistencia del VIH a medicamentos individuales

Cuando se informa sobre la FRVIH a los medicamentos en forma individual (excepto con ATZ/r, LPV/R o DRV/r), las secuencias que se clasifican con una resistencia de grado bajo, intermedio o alto conforme al algoritmo de la HIVdb se consideran portadoras de "farmacoresistencia del VIH".

Con respecto a ATZ/r, LPV/R o DRV/r, el grado de resistencia se debe clasificar como "farmacoresistencia del VIH" (cuando exhiben ya sea un grado alto o intermedio según la HIVdb) o como "farmacoresistencia del VIH de bajo grado" (cuando corresponde a una resistencia de bajo grado según este algoritmo). Se considera que las secuencias clasificadas como sensibles y de bajo grado posible no presentan "ninguna FRVIH".

### 2. FRVIH por clases de fármacos

Cuando se informa sobre la FRVIH por clase de medicamentos se deben usar las siguientes definiciones operativas de clase de medicamentos:

- La clase de INNTI incluye cualquier INNTI.

- La clase de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) incluye cualquier INTI.
- La clase de IP reforzados incluye solo DRV/r, LPV/R o ATZ/r
- La clase de inhibidores de la integrasa incluye cualquier inhibidor de la integrasa.

Las secuencias que se clasifican con resistencia de grado bajo, intermedio o alto según la HIVdb se agregan como "farmacorresistencia del VIH". Esta pauta se aplica también a los IP reforzados.

### 3. Cualquier farmacorresistencia del VIH

Se definen como portadoras de "cualquier farmacorresistencia del VIH" las secuencias que se clasifican con resistencia de grado bajo, intermedio o alto según el algoritmo de la HIVdb con respecto a uno o varios de los siguientes medicamentos: NVP, EFV, cualquier IN(t)TI, DRV/r, LPV/R o ATZ/r.<sup>37</sup>

#### Anexo 1.6: Cálculo de una estimación de la retención representativa a escala nacional

Es posible obtener una estimación que sea representativa a escala nacional de la retención de los pacientes que iniciaron tratamiento 12 meses antes de la fecha del comienzo de la encuesta, mediante el examen de un número predeterminado de expedientes clínicos existentes en los mismos consultorios que participan en el muestreo de la encuesta de FRA.

- En cada consultorio que participó en la encuesta de FRA, defina la cohorte de pacientes que iniciaron TARV aproximadamente 12 meses antes de la fecha del comienzo de la encuesta (por ejemplo, en aras de la sencillez, cuando la encuesta comienza en algún momento durante el 2014, la cohorte podría incluir a los pacientes que iniciaron el TARV de enero del 2012 a diciembre del 2012).
- Una vez que ha definido la cohorte, tome una muestra aleatoria de un número predefinido de expedientes clínicos que se ha de examinar. El número de expedientes que se examinará es igual en todos los consultorios y depende, entre otros factores, de la precisión deseada de la estimación nacional de la retención (por ejemplo, 5%). Se ha creado una herramienta Excel con el fin de ayudar a los países a determinar el número total de expedientes clínicos que se examinan (véase la sección 9.5). Los consultorios con un número insuficiente de archivos deben examinar todos

los expedientes elegibles disponibles. El muestreo aleatorio se puede realizar de manera consecutiva cuando el número de expedientes es pequeño o sistemática (por ejemplo, cada 5.º expediente) cuando la cantidad es grande.

- Se consigna la información de estos pacientes sobre la retención al tratamiento o la transferencia oficial a otro centro, 12 meses después de la fecha de comienzo del TARV. Las transferencias documentadas se censuran del numerador y el denominador.
- Se supone que los pacientes no fidelizados se clasifican en estado de fracaso virológico.
- La estimación nacional de la retención se calcula como la proporción global de pacientes que están vivos y siguen recibiendo TARV, entre los pacientes que iniciaron el tratamiento 12 meses antes del comienzo de la encuesta.
- Como la selección de los consultorios ha sido aleatoria, esta medida de retención es representativa de la escala nacional.

Dos variables fundamentales influyen sobre el tamaño muestral necesario con el fin de calcular la retención, a saber:

1. la tasa prevista de retención de los pacientes 12 meses después de haber comenzado el tratamiento, que se supone es 85% y
2. el valor escogido de la mitad de la amplitud del intervalo de confianza, que se supone es  $\pm 5\%$ .

En el cuadro A5 se proporcionan los cálculos agregados reunidos del resultado 1a con un tamaño muestral estándar para el punto temprano de evaluación y la retención, además del intervalo de confianza obtenido para el resultado 2b. Al aplicar este método, el intervalo de confianza del resultado 2b (prevalencia ajustada de supresión de la viremia) será aproximadamente 6%.

En los países donde se seleccionaron todos los consultorios que suministran TARV, el tamaño total de la muestra para calcular resultado 1a es 364 y el número de expedientes clínicos que se debe examinar a fin de calcular la retención es 310. El intervalo de confianza de la prevalencia de supresión de la viremia ajustada en función de la retención será 5,9%.

37. No se deben incluir los inhibidores de la integrasa.

**Cuadro A5: Cálculo del tamaño estándar de la muestra para la vigilancia de las personas que han recibido TARV durante 12 meses ( $\pm 3$  meses)**

A	Resultado 1a		Retención		Resultado 2b
	Número de consultorios en el muestreo	Número de muestras por consultorio con el fin de calcular el resultado 1a	Tamaño total de la muestra para el resultado 1a	Número de expedientes que se examinarán por consultorio con el fin de calcular la retención	Resultado 2b
17	28	476	512	8.704	6,0%
18	26	468	187	3.366	6,1%
19	24	456	115	2.185	6,0%
20	23	460	83	1.660	6,1%
21	21	441	65	1.365	6,1%
22	20	440	53	1.166	6,0%
23	19	437	45	1.035	6,0%
24	18	432	39	936	6,0%
25	18	450	35	875	6,1%
26	17	442	31	806	6,0%
27	16	432	28	756	6,0%
28	15	420	26	728	6,0%
29	15	435	24	696	6,0%
30	14	420	22	660	6,0%
31	14	434	21	651	6,0%
32	13	416	19	608	6,0%
33	13	429	18	594	6,1%
34	12	408	17	578	6,1%
35	12	420	16	560	6,0%
36	12	432	16	576	5,9%
37	11	407	15	555	6,0%
38	11	418	14	532	6,0%
39	11	429	14	546	5,9%
40	10	400	13	520	5,9%

Notas: Los supuestos del modelo son los siguientes: la prevalencia de supresión de la viremia en las personas que comportan la muestra es 85%; la mitad de la amplitud del intervalo de confianza para el resultado 1a es  $\pm 5\%$ ; la tasa de fallo del laboratorio es 15%; y la proporción de personas en la muestra que reciben el TARV de primera línea es 95%.

# APÉNDICE ESTADÍSTICO

## 1. Cálculo del tamaño muestral: Prevalencia de supresión de la viremia en las personas que conforman la muestra

En esta sección se describe la forma de realizar el muestreo a partir de los consultorios seleccionados. Con el propósito de definir el tamaño muestral necesario para la encuesta, se determina en primer lugar el tamaño eficaz de la muestra para la estimación de la prevalencia de supresión de la viremia. El tamaño muestral eficaz se refiere al número de personas,  $k_{ef}$ , que debe contener la muestra a fin de obtener un valor predeterminado de la mitad de la amplitud del intervalo de confianza, cuando se practica un muestreo aleatorio simple. El tamaño muestral eficaz está determinado por la prevalencia del resultado y la amplitud deseada del intervalo de confianza: El tamaño eficaz se multiplica luego por el efecto del diseño y se obtiene así el tamaño real de la muestra para la encuesta:

A fin de definir el tamaño eficaz de la muestra, considere la siguiente fórmula para un intervalo de confianza (IC) de tipo Wald. En este caso,  $p_{SV}$  se refiere a la prevalencia de supresión de la viremia en las personas de la muestra,  $n$  corresponde al número de consultorios muestreados y  $gl$  a los grados de libertad del diseño:

$$IC\ 95\% = \left( \hat{p}_{SV} - t_{gl, 0,975} \sqrt{\frac{\hat{p}_{SV}(1 - \hat{p}_{SV})}{k_{ef}}}, \hat{p}_{SV} + t_{gl, 0,975} \sqrt{\frac{\hat{p}_{SV}(1 - \hat{p}_{SV})}{k_{ef}}} \right)$$

Los grados de libertad del diseño se definen como  $gl = (\text{número de consultorios muestreados}) - (\text{número de estratos})$ . Cuando no se aplica la estratificación,  $gl = n - 1$ .

La mitad de la amplitud de este intervalo de confianza (que equivale a la distancia entre el punto medio y cualquiera de los dos extremos del intervalo) es:

$$L = t_{gl, 0,975} \sqrt{\frac{\hat{p}_{SV}(1 - \hat{p}_{SV})}{k_{ef}}}$$

Así, el tamaño muestral eficaz  $k_{ef}$  es el tamaño muestral mínimo de tal manera que:  $t_{gl, 0,975} \sqrt{\frac{\hat{p}_{SV}(1 - \hat{p}_{SV})}{k_{ef}}}$  es menor que  $L$ . Una vez que se ha calculado el tamaño eficaz de la muestra, es necesario ajustarlo a fin de tener en cuenta el efecto del diseño. Este cálculo se describe en la sección 2 abajo.

El tamaño muestral eficaz se puede calcular aplicando la siguiente fórmula:  $k_{ef} = \frac{(t_{gl, 0,975})^2 \hat{p}_{SV}(1 - \hat{p}_{SV})}{L^2}$ <sup>38</sup>

$k_{ef}$  el tamaño muestral eficaz para los puntos de evaluación a los 12 meses y a los 48 meses y más se calculan en el recuadro A1. Nota: Dado que el método de cálculo del intervalo de confianza en el contexto de las encuestas por conglomerados usa una distribución  $t$  cuyos grados de libertad equivalen a los grados de libertad del diseño, el tamaño muestral eficaz de esta encuesta depende también del número de consultorios que participan en el muestreo. Cuando el número de grados de libertad del diseño es grande (40 o más), es corriente usar la aproximación normal ( $z$ ) en lugar de  $t$ :

Este mecanismo simplifica los cálculos, pero introduce un error de tamaño relativo inferior a 3%. Puesto que este diseño requiere

37. Lohr (2010) Sampling :Design and analysis, 2a. edición, sección 6.2. (Edición en castellano: Muestreo: Diseño y análisis, Thompson Editores, México. 2000).



el muestreo de alrededor de 17 a 40 consultorios, el número de grados de libertad del diseño será pequeño y por lo tanto no se aconseja practicar esta simplificación. Con 16 grados de libertad, por ejemplo, el error relativo es cercano a 8%. La consecuencia de aplicar esta simplificación sería una subestimación del tamaño total de la muestra que se precisa con el fin de lograr un valor predeterminado de la mitad de la amplitud del intervalo de confianza.

El tamaño muestral eficaz se debe expandir con el fin de determinar el tamaño real de la muestra que se necesita en la encuesta. El factor por el cual se aumenta el tamaño muestral se denomina efecto del diseño (ED). Los elementos de la estructura de la encuesta que contribuyen al efecto del diseño son los siguientes: 1) la conglomeración del resultado por consultorios (EDcong) y 2) la imperfección de la información, como consecuencia del uso de los datos de un año anterior o de una población un poco diferente (EDinfo). Estos elementos se describen con mayor detalle a continuación.

### Recuadro A1: Cálculo del tamaño muestral eficaz para los puntos de evaluación a los 12 meses ( $\pm 3$ meses) y a los 48 meses y más

En el punto de evaluación a los 12 meses, cuando un país se propone realizar un muestreo de  $n=20$  consultorios sin estratificación ( $gf=20-1=19$ ) y ( $t_{19,0.975}=2,09$ ), supone que la prevalencia de supresión de la viremia es 85%, ( $p_{sv}=0,8$ ) y busca una amplitud del intervalo de confianza de  $\pm 5\%$  ( $L=0,05$ ), se requiere el siguiente tamaño eficaz de la muestra:

$$k_{eff} = \frac{2.093^2 \times 0.85 \times (1 - 0.85)}{0.05^2} = 223.4$$

Por lo tanto, el tamaño muestral eficaz que se necesita en este ejemplo es alrededor de 224 personas. Así, cuando se planea realizar un muestreo aleatorio simple de los pacientes que han recibido tratamiento durante 12 meses ( $\pm 3$  meses) en el país, se precisará una muestra de 224 personas, con el fin de lograr la precisión deseada.

En el punto de evaluación a los 48 meses y más, cuando el país se propone realizar un muestreo de  $n=20$  consultorios sin estratificación ( $gf=20-1=19$ ) y ( $t_{19,0.975}=2,09$ ), supone que la prevalencia de supresión de la viremia es 70%, ( $p_{sv}=0,70$ ) y busca una amplitud del intervalo de confianza de  $\pm 5\%$  ( $L=0,05$ ), se requiere el siguiente tamaño eficaz de la muestra:

$$k_{eff} = \frac{2.093^2 \times 0.70 \times (1 - 0.70)}{0.05^2} = 367.9$$

Por lo tanto, el tamaño muestral eficaz que se necesita en este ejemplo es alrededor de 368 personas. Así, cuando se planea realizar un muestreo aleatorio simple de los pacientes que han recibido tratamiento durante 48 meses y más en el país, se precisará una muestra de 368 personas, con el fin de lograr la precisión deseada.

En general, el tamaño muestral eficaz aumenta a medida que disminuye la amplitud deseada del intervalo de confianza y que la prevalencia estimada se acerca a 50%.

## 2. Cálculo de la contribución de la conglomeración del resultado por consultorios al efecto del diseño

En primer lugar, es necesario calcular el efecto del diseño causado por la conglomeración del resultado. La conglomeración del resultado ocurre porque el grado de supresión de la viremia varía según los consultorios. Los pacientes del mismo consultorio pueden presentar una mayor similitud del grado de supresión de la viremia que los pacientes de diferentes consultorios en el mismo país. La similitud de los pacientes en un mismo consultorio se mide mediante el coeficiente de correlación intraconglomerados o CCI.

Cuando  $m$  es el número de pacientes de la muestra por consultorio y  $CCI_{sv}$  es la estimación de la correlación intraconglomerados del resultado de supresión de la viremia, el efecto del diseño debido a la conglomeración se puede calcular aplicando la siguiente fórmula:

$$ED_{congl} = 1 - (m - 1)CCI_{sv}$$

El efecto del diseño debido a la conglomeración aumenta a medida que más pacientes de un mismo consultorio participan en la muestra ( $m$  aumenta).

A fin de estimar la correlación intraconglomerados, se usaron los datos del Informe Mundial sobre Farmacorresistencia del VIH de la OMS del 2012. En cada consultorio de cada país, se calculó la probabilidad de supresión de la viremia en el punto de evaluación a los 12 meses, después de censurar a los pacientes con una transferencia documentada a otro consultorio. Luego se estimó la correlación intraconglomerados mediante un análisis del estimador de la varianza.<sup>38</sup> Aunque la correlación intraconglomerados se define como la captación de una conglomeración de los resultados por consultorios dentro del mismo país, los consultorios en el conjunto de datos no se desagregaron por países.

Al usar los datos crudos, con una prevalencia observada de supresión de la viremia de 89% a los 12 meses ( $\pm 3$  meses) de haber iniciado el tratamiento, el  $CCI_{sv}$  estimado fue muy bajo ( $CCI_{sv\text{verudo}} = 0,0032$ ). Puesto que la prevalencia supuesta de supresión de la viremia a los 12 meses era 85% y como el  $CCI$  y la prevalencia suelen estar correlacionados, se ajustó el  $CCI$ , de manera que correspondiese a la prevalencia supuesta. Con el fin de realizar este ajuste se aplicó un modelo lineal que predecía el log ( $CCI$ ) con el log (prevalencia). Se aplicó la ecuación:  $CCI_{sv} = \exp(0,91 \times \ln[(1-p_{sv})/(1-0,891)]) \times CCI_{sv\text{verudo}}$ .<sup>39</sup> Para una prevalencia supuesta de 85% en el punto de evaluación a los 12 meses, el factor multiplicador fue 1,34, lo cual aporta una estimación del

Como la prevalencia supuesta de supresión de la viremia a los 48 meses y más era 70%, se practicó un ajuste equivalente; el factor multiplicador fue 2,51 lo cual dio lugar a una estimación del  $CCI_{sv\geq 48} = 2,15 \times 0,0032 \approx 0,008$ .

Es importante señalar que estas estimaciones presentan limitaciones. En primer lugar, las estimaciones del  $CCI$  se basan exclusivamente en los datos presentados en el Informe Mundial sobre Farmacorresistencia del VIH de la OMS del 2012. Es posible construir un intervalo de confianza de 95% para el  $CCI_{sv\text{verudo}}$  con el método de Searle<sup>40</sup> y el intervalo resultante se extiende de -0,001425 a 0,01339 y es por lo tanto un intervalo muy amplio, que denota la incertidumbre de la estimación. Además, es mucho más conveniente generalizar el  $CCI$  que se ha calculado a partir de los pacientes que han recibido el tratamiento durante 12 meses al resultado de los 12 meses, que al resultado de los 48 meses y más. Se podría postular que el grado de conglomeración es mayor en los pacientes que reciben tratamiento en el mismo centro durante un período más prolongado. Por lo tanto, a medida que se ejecutan las encuestas es importante usar los datos obtenidos, a fin de documentar mejor la estimación del  $CCI$  en las futuras repeticiones de la encuesta.

### 3. Cálculo de la contribución de la documentación imperfecta de la ponderación al efecto del diseño

En condiciones ideales, la selección de los consultorios se practica mediante un muestreo con probabilidades proporcionales al tamaño de la población que ha recibido TARV durante 12 meses ( $\pm 3$  meses) o durante 48 meses y más en cada consultorio. Sin embargo, estas cifras no suelen estar al alcance en la mayoría de los países. Por lo tanto, se recomienda que los países empleen un *muestreo con probabilidades proporcionales a un sustituto del tamaño (PPST)*. En este tipo de muestreo, los consultorios se escogen con una probabilidad que es proporcional a un sustituto del tamaño, como es el número total de personas que reciben TARV en

38. Ridout y cols (1999) Estimating intraclass correlation for binary data. *Biometrics* 55, 137-148.

39. Guilford y cols. (2005) Intraclass correlation coefficient and outcome prevalence are associated in clustered binary data. *Journal of Clinical Epidemiology* 58, 246-251.

Nota: Se usó 0,91 como logaritmo del coeficiente de la prevalencia (a partir de los datos de una reseña en Health Technology Assessment).

40. Searle SR. *Linear models*. Nueva York, Wiley, 1971.

el consultorio. En teoría, el número de pacientes que han recibido tratamiento en cada consultorio durante 12 meses ( $\pm 3$  meses) o durante 48 meses y más, estará muy correlacionado con la medida que lo sustituye y el diseño general será casi proporcional. Cuando el número de pacientes que reciben tratamiento en cada uno de los puntos de evaluación no presenta una correlación estrecha con el sustituto de la medida, el diseño se alejará de un modelo proporcional y por consiguiente será menos eficaz. Dado que el muestreo se basa en la información obtenida en un período anterior o en una población un poco diferente, los ponderadores no serán exactamente proporcionales. Se prevé que los tamaños de las poblaciones aptas en cada consultorio se modifiquen con el transcurso del tiempo, pero se supone que los cambios en los tamaños relativos de los consultorios no serán considerables. Cuando las poblaciones de los consultorios cambian de manera notable a lo largo del tiempo, por ejemplo debido a una descentralización, es preciso incorporar esta información al cálculo del tamaño de las poblaciones que se usarán en el muestreo. La meta es utilizar estimaciones del tamaño que pronostiquen lo mejor posible el tamaño de la población que se observará durante el período de la encuesta.

Con el propósito de estimar la repercusión de una información imperfecta sobre el efecto del diseño, se aplica una fórmula que calcula la contribución de la varianza para ponderadores desproporcionados.<sup>41</sup> El efecto del diseño se puede aproximar mediante la siguiente expresión:  $ED_{info} = 1 + cv^2(pesos)$ , donde  $cv()$  se refiere al coeficiente de variación y *pesos* son los ponderadores de la encuesta. En un muestreo de PPST se calcula que el  $ED_{info} = 1,50$ . Esto equivale a ampliar el tamaño de la muestra un 50% a fin de tomar en consideración la imperfección de la información. Este número se calculó al observar las diferencias en los tamaños de las poblaciones de pacientes que comienzan el tratamiento y los pacientes que reciben TARV en un consultorio, en un país africano durante un período de dos años. La cifra denota la correlación entre una determinada cohorte en un consultorio y toda la población del consultorio y es procedente cuando la población de interés son los pacientes que han recibido tratamiento durante 12 meses ( $\pm 3$  meses) o durante 48 meses y más.

Estas cifras representan aproximaciones y los valores verdaderos pueden ser muy específicos de cada país. A medida que se realizan las encuestas, se recomienda evaluar de nuevo estas cifras y ajustarlas según sea necesario en las futuras repeticiones de la encuesta.

## 4. Otros factores que influyen sobre el efecto del diseño

Existen otras fuentes de variabilidad del efecto del diseño. Por ejemplo, en los diferentes consultorios se obtendrán tasas variables de fracaso en la amplificación para la determinación de la viremia. Este factor inducirá una mayor variabilidad en los ponderadores. Se considera que su repercusión sobre el efecto del diseño será pequeña y por esta razón no se tiene en cuenta en los cálculos, en aras de simplificar el procedimiento.

## 5. Cálculo del tamaño muestral

El efecto del diseño sobre el resultado de supresión de la viremia (resultados 1a y 1b) se calcula mediante la siguiente ecuación.<sup>42</sup>

$$ED = ED_{congl} \times ED_{info}$$

En cada punto de evaluación se puede aplicar el siguiente procedimiento con el fin de definir el tamaño muestral apropiado de la encuesta:

41. Kalton, et al. (2005), Section B, Chapter VI: Estimating components of design effects for use in sample design. In: Household sample surveys in developing and transition countries (p. 110, eqn. 23). Nueva York, Naciones Unidas. Obtenido en: <http://unstats.un.org/unsd/hhsurveys/>.

42. Park and Lee (2004) Design effects for the weighted mean and total estimators under complex surveys sampling, Survey Methodology 30: 183–193.

- Calcule el tamaño muestral eficaz,  $k_{ef}$  que se necesita con un número dado de consultorios,  $n$ .
- Determine el valor apropiado del  $ED_{info}$  con base en el diseño del muestreo (1,5 en muestreo PPST).
- Determine el valor apropiado del  $CCI$ , por ejemplo  $CCI_{sv} = 0,004$  para el punto de evaluación a los 12 meses
- Resuelva la siguiente ecuación para  $m$ , que representa el número de pacientes que deben participar en la muestra en cada consultorio en un determinado punto de evaluación:

$$m = \frac{1 - CCI_{sv}}{\left[ \frac{n}{ED_{info} K_{ef}} - CCI_{sv} \right]}$$

- Cuando no existe este valor de  $m$  o cuando el valor calculado de  $m$  es demasiado grande y no es práctico en un entorno dado, considere la posibilidad de aumentar el número  $n$  de consultorios en la muestra. Debido al efecto del diseño, el muestreo de un mayor número de consultorios exige menos muestras por cada unidad (con un mismo un error de redondeo) y también exigirá un menor tamaño global de la muestra.

Es preciso ajustar el tamaño muestral en función de otros tres parámetros:

1. La tasa de fallos del laboratorio; por ejemplo, cuando se prevé una tasa de fracaso de laboratorio de 15%, se debe dividir el tamaño muestral necesario por 0,85 a fin de compensar el hecho de que en promedio solo se obtendrán resultados en el 85% del tamaño muestral.
2. La proporción prevista de pacientes en la muestra que reciben un régimen de primera línea. Con el propósito de conservar la potencia estadística en la etapa del análisis, cuando se tendrán en cuenta solo los pacientes que reciben regímenes de primera línea, es preciso ajustar el tamaño de la muestra con respecto a la proporción prevista de pacientes en la muestra que reciben este tipo de tratamiento. En aras de la sencillez, se supone que 95% de los pacientes de la muestra estarán recibiendo un régimen de primera línea.
3. La proporción prevista de pacientes en la muestra que reciben regímenes de TARV de primera línea que comportan INNTI, en este caso se supone que la proporción es 100%. Este sería el último paso en el cálculo del tamaño de la muestra.

$$m_{muestra} = m / (0,85 \times 0,95 \times 1)$$

**Cuadro A6: Resumen de los supuestos para el cálculo del tamaño de la muestra**

	12 meses (± 3 meses)	48 meses y más
Estimación de la correlación intraconglomerados	0,004	0,008
Prevalencia prevista de supresión de la viremia	85%	70%
Tasa prevista de fallos de laboratorio	15%	15%
Efecto de la información imperfecta en el muestreo PPST	1,5	1,5
Proporción de pacientes en la muestra que reciben un régimen de primera línea	95%	95%
Proporción de pacientes en la muestra que reciben regímenes de primera línea que comportan INNTI	100%	100%

## 6. Incorporación de la corrección para poblaciones finitas

La fórmula del efecto del diseño debido a la conglomeración del resultado se puede modificar con el fin de incorporar el efecto previsto de las correcciones para poblaciones finitas que se aplicarán en la etapa del análisis. El efecto del diseño debido a la con-

glomeración del resultado cuando no se ha introducido la corrección para poblaciones finitas es  $\mathcal{ED}_{cong} = 1 + (m - 1)CCI_{sv}$  donde  $m$  es el número de pacientes de la muestra por consultorio y  $CCI$  es el coeficiente de correlación intraconglomerados. En un país con un total de  $\mathcal{N}$  consultorios en el marco del muestreo y un promedio de  $\bar{M}$  pacientes elegibles por consultorio, es posible demostrar que el efecto del diseño debido a la conglomeración se puede aproximar mediante la siguiente ecuación:

$$ED_{cong} \approx \left(1 \frac{m}{\bar{M}}\right) + \left[\left(1 - \frac{n}{N}\right) m - \left(1 \frac{m}{\bar{M}}\right)\right] CCI_{sv}$$

El número promedio de pacientes elegibles por consultorio se puede estimar como el número total de pacientes elegibles (a partir de los datos disponibles) dividido por el número total de consultorios en el marco de muestreo  $\bar{M} = \mathcal{M}/\mathcal{N}$ . Se puede demostrar que el número necesario de pacientes en la muestra por consultorio a fin de alcanzar una precisión dada, corresponde aproximadamente a la siguiente expresión:

$$m = \frac{1 - CCI_{sv}}{\frac{n}{K_{ef} ED_{info}} - CCI_{sv} \left(1 - \frac{n}{N}\right) + \frac{N}{\bar{M}} (1 - CCI_{sv})}$$

El tamaño muestral se debe ajustar luego en función de la tasa prevista de fallo de la amplificación de la viremia y la proporción prevista de pacientes que reciben tratamiento de primera línea. Este cálculo supone que se pueden escoger para la muestra como mínimo  $m$  pacientes de todos los consultorios; cuando de un consultorio se escogen menos de  $m$  pacientes, el intervalo de confianza será un poco más amplio de lo que se planificó.

## 7. Cálculo del tamaño muestral cuando se seleccionan todos los consultorios

Cuando se han de incluir en la encuesta todos los consultorios del marco de muestreo, se pueden aportar las siguientes modificaciones a los cálculos del tamaño muestral. En resumen, se calcula el tamaño eficaz de la muestra y este tamaño se multiplica por el efecto del diseño debido a la información imperfecta, el fallo previsto del laboratorio y la proporción prevista de pacientes que reciben regímenes de primera línea. No es necesario multiplicar los cálculos por un efecto del diseño debido a la conglomeración de resultados, porque todos los consultorios del marco de muestreo que participan en la encuesta.

El tamaño muestral eficaz que se necesita con el fin de lograr el valor previsto de la mitad de amplitud del intervalo de confianza,  $\mathcal{L}$ , es igual a:

$$K_{ef} = \frac{3,84 p_{sv}(1 - p_{sv})}{L^2}$$

Cuando se incorpora a los cálculos la corrección para poblaciones finitas (donde  $\mathcal{M}$  es el tamaño del total de la población apta en el país), entonces se puede calcular el tamaño eficaz de la muestra usando la siguiente ecuación:

$$K_{ef} = \frac{\mathcal{M} \times 3,84 p_{sv}(1 - p_{sv})}{L^2 \times \mathcal{M} + 3,84 p_{sv}(1 - p_{sv})}$$

Puesto que al asignar la muestra se usará la información sobre la inscripción de pacientes en un período anterior, se recomienda expandir un poco el tamaño de muestra con el fin de tener en cuenta la imperfección de la información. Este procedimiento equivale a ajustar con respecto a un efecto del diseño por ponderación desproporcionada. En un muestreo PPST, la muestra se debe expandir por el  $\mathcal{ED}_{info} = 1,50$ . A continuación, se expande el tamaño de muestra por la tasa prevista de eficacia del laboratorio (85%) y la proporción prevista de pacientes que reciben tratamiento de primera línea (95%). En consecuencia, el tamaño real de la muestra es:

A continuación, se expande el tamaño muestral por la tasa prevista de eficacia del laboratorio (90%), la proporción prevista de personas sin exposición previa a ARV que inician el TARV (75%) y la proporción prevista de pacientes que inician el TARV con regímenes que incluyen INNTI (si no es del 100%). En consecuencia, el tamaño real de la muestra para el diseño de PPT:

$$K_{real} = \frac{\kappa_{ef} \times 1,50}{0,85 \times 0,95} \approx 1,86 \kappa_{ef}$$

A continuación se asigna a los consultorios el tamaño real de la muestra, de manera proporcional al número de pacientes elegibles que se espera observar durante el período de la encuesta. En cada consultorio, el tamaño de su muestra es igual al tamaño muestral total,  $K_{real}$ , multiplicado por la tasa prevista de inscripción de pacientes en ese consultorio y dividido por la tasa prevista de inscripción de pacientes en todos los consultorios que participaron en la encuesta. Por ejemplo, cuando 25% de los pacientes de un país acuden a un determinado consultorio, se debe asignar a ese consultorio el 25% del tamaño muestral. Los tamaños de la muestra por consultorio se redondean al número entero más cercano.

## 8 Cálculo del tamaño muestral para una estimación de la retención que sea representativa a escala nacional

En el cálculo de los tamaños de las muestras que son necesarios con el fin de lograr un valor determinado de la amplitud del intervalo de confianza para la estimación de la retención a los 12 meses, se puede aplicar el mismo procedimiento que se describió con respecto al resultado de supresión de la viremia. Se deben usar los siguientes parámetros: a partir de los datos de la Actualización Mundial del Tratamiento de la Infección por el VIH de la OMS del 2013,<sup>43</sup> se supone una estimación de la prevalencia de retención a los 12 meses de 85%, o sea,  $p_{FTD} = 0,085$ . Según los datos publicados en el Informe Mundial de Farmacorresistencia del VIH de la OMS en el 2012, la estimación del coeficiente de correlación intraconglomerados es  $CCI_{FTD,crudo} = 0,0713$ , con una prevalencia observada de retención a los 12 meses de 76,6%. Al usar la fórmula descrita arriba para calcular esta correlación,  $CCI_{FTD} = \exp(0,91 \times \ln[(1 - p_{FTD}) / (1 - 0,766)]) \times CCI_{FTD,crudo}$ .<sup>44</sup> Con una prevalencia supuesta de 85% en el punto de evaluación a los 12 meses, el factor multiplicador fue 0,667, lo cual dio lugar a un  $CCI_{FTD} = 0,667 \times 0,0713 \approx 0,0475$ . Se supone un  $ED_{info} = 1,5$  porque se realizó un muestreo PPST.

De igual manera, como se describió arriba con el resultado de supresión de la viremia, las etapas en la determinación del tamaño muestral necesario para el resultado de retención a los 12 meses son las siguientes:

1. Calcule el tamaño eficaz de la muestra usando la prevalencia supuesta, el valor definido de la amplitud del intervalo de confianza y el número de consultorios que participarán en el muestreo.
2. Calcule el coeficiente de correlación intraconglomerados.
3. Defina el número de pacientes que participarán en la muestra de cada consultorio para el resultado de retención.
4. Ajuste el cálculo del tamaño muestral en función de la prevalencia prevista de transferencias documentadas, que se supone sería 5%, pues estos pacientes se censurarán de los cálculos. Entonces, el tamaño muestral se debe dividir por  $(1 - 0,05) = 0,95$ . Si se desea, se puede incorporar la corrección para poblaciones finitas mediante las fórmulas descritas arriba. El tamaño total de la población apta es una estimación del número de pacientes que iniciaron el tratamiento 12 meses antes del comienzo de la encuesta.

43. Global update on HIV treatment 2013: Results, impact and opportunities. Ginebra, World Health Organization, 2013.

44. Guilford et al. (2005) Intraclass correlation coefficient and outcome prevalence are associated in clustered binary data. Journal of Clinical Epidemiology 58, 246-251.  
Nota: se usó 0,91 como coeficiente del logaritmo de la prevalencia (a partir de los datos de una reseña en Health Technology Assessment).

## 9 Estimación de la amplitud del intervalo de confianza del resultado 2b

Dado un tamaño muestral definido para la determinación de la viremia a los 12 meses y considerando un tamaño muestral definido para la medida de la retención a los 12 meses, es posible calcular la varianza prevista y la amplitud del intervalo de confianza del resultado de supresión ajustada de la viremia (resultado 2b). Sea  $m$  el número de pacientes de la muestra por consultorio para la medida de supresión de la viremia a los 12 meses (excluyendo los casos con fallo en la amplificación),  $S$  el número de pacientes por consultorio para la medida de retención (excluyendo las transferencias documentadas) y  $M$  el número total de pacientes que iniciaron el tratamiento 12 meses antes del comienzo de la encuesta.

La amplitud prevista del intervalo de confianza sin aplicar la corrección para poblaciones finitas se puede calcular usando las siguientes ecuaciones, donde  $n$  es el número de consultorios que participaron en la muestra,  $m$  es el número de pacientes de la muestra por consultorio para la estimación de la supresión de la viremia y  $s$  el número de expedientes clínicos examinados por consultorio a fin de estimar la retención:

$$\text{var}(\hat{p}_{\text{ajust}}) \approx ED \text{ info } \frac{1}{n} \left\{ \left[ CCI_{SV} + \frac{1}{m}(1 - CCI_{SV}) \right] \hat{p}_{FID} \hat{p}_{SV} (1 - \hat{p}_{SV}) + \left[ CCI_{FID} + \frac{1}{s}(1 - CCI_{FID}) \right] \hat{p}_{SV}^2 \hat{p}_{FID} (1 - \hat{p}_{FID}) + \left[ CCI_{SV} + \frac{1}{m}(1 - CCI_{SV}) \right] \left[ CCI_{FID} + \frac{1}{s}(1 - CCI_{FID}) \right] \hat{p}_{SV} (1 - \hat{p}_{SV}) \hat{p}_{FID} (1 - \hat{p}_{FID}) \right\}$$

$$\text{Mitad de la amplitud del IC} \approx t_{n-1, 0,975} \sqrt{\text{var}(\hat{p}_{\text{ajust}})}$$

La estimación de la amplitud del intervalo de confianza que incorpora la corrección para poblaciones finitas se puede calcular usando las siguientes ecuaciones, donde  $M$  es el número total calculado de pacientes fidelizados al tratamiento por 9 a 15 meses y  $S$  es el número total calculado de expedientes clínicos elegibles en el país a fin de estimar la retención:

$$\text{var}(\hat{p}_{\text{ajust}}) \approx ED \text{ info } \frac{1}{n} \left\{ \left[ CCI_{SV} + \left( \frac{1}{m} - \frac{N}{M} \right) (1 - CCI_{SV}) \right] \hat{p}_{FID} \hat{p}_{SV} (1 - \hat{p}_{SV}) + \left[ CCI_{FID} + \left( \frac{1}{s} + \frac{N}{S} \right) (1 - CCI_{FID}) \right] \hat{p}_{SV}^2 \hat{p}_{FID} (1 - \hat{p}_{FID}) + \left[ CCI_{SV} + \left( \frac{1}{m} - \frac{N}{M} \right) (1 - CCI_{SV}) \right] \left[ CCI_{FID} + \left( \frac{1}{s} + \frac{N}{S} \right) (1 - CCI_{FID}) \right] \times \hat{p}_{SV} (1 - \hat{p}_{SV}) \hat{p}_{FID} (1 - \hat{p}_{FID}) \right\}$$

$$\text{Mitad de la amplitud del IC} \approx t_{n-1, 0,975} \sqrt{\text{var}(\hat{p}_{\text{ajust}})}$$

## 10 Análisis de los datos

### 1.1 Análisis de los datos: Peso de muestreo de los consultorios y tamaño de los consultorios

Una vez que se ha definido el diseño apropiado, se seleccionarán los consultorios mediante un muestreo sistemático PPST. En este tipo de muestreo, la selección de consultorios es proporcional al sustituto de la medida del tamaño del consultorio. En el consultorio  $i$ , la medida indirecta del tamaño del consultorio se denota como  $\bar{M}_i$ .

Cuando el número predeterminado de consultorios que se han de seleccionar es  $n^*$ , la probabilidad de que un consultorio sea escogido es igual a  $n^* \bar{M}_i$  dividido por el tamaño total de todos los consultorios en el marco de muestreo, es decir,  $\bar{M} = \sum_{j=1}^N \bar{M}_j$

Nota: Con este método es posible que los consultorios grandes se escojan más de una vez. Cuando un consultorio grande se selecciona dos veces, la muestra de este consultorio debe comportar dos veces más de pacientes y así sucesivamente. En este caso, el número de consultorios seleccionados una sola vez, denominado  $n$ , es inferior a  $n^*$ . En este contexto, es preciso diferenciar  $n^*$  de  $n$  al realizar los cálculos.  $i$

Así, el peso de muestreo de los consultorios es igual a:  $W_{\text{consultorio},i}$

$$W_{\text{consultorio},i} = \left( \frac{\bar{M}}{n \cdot M_i} \right) = \left( \frac{IM}{M_i} \right)$$

Cuando se incluyen todos los consultorios en la encuesta, el peso de muestreo de los consultorios es igual a 1 en todos los consultorios. Cuando se trata de una encuesta estratificada, los pesos de los consultorios se deben formular por separado con cada marco de muestreo.

En el punto de evaluación a los 12 meses,  $\bar{M}_i$  es un recuento del número de pacientes que acuden a un consultorio  $i$  observados durante el período de 6 meses de la encuesta y que han estado en tratamiento durante 9 a 15 meses. Los consultorios que alcanzan su cuota de inscripción en la encuesta antes de seis meses, deben seguir contando a los pacientes elegibles durante un tiempo mínimo de tres meses y se considera que  $\bar{M}_i$  equivale a dos veces el número de pacientes elegibles que acuden al consultorio  $i$ , observados durante el período de tres meses. Esta cifra también se debe registrar en el punto de evaluación a los 48 meses y más.

## 1.2 Análisis de los datos: Resultado 1a

El resultado 1a mide la supresión de la viremia (menos de 1000 copias/ml) a escala de la población, en las personas que han recibido TARV durante 12 meses (o durante 48 meses y más) y que se han fidelizado a la atención. Por consiguiente, el resultado 1a, no se corrige con respecto a la proporción de personas que ya no acuden a los consultorios porque han abandonado la atención, han muerto o interrumpieron el tratamiento. El análisis de los datos sobre este y todos los demás resultados se llevará a cabo con el programa Stata usando la función dedicada a las encuestas.<sup>45</sup> Si bien Stata no está diseñado con el fin de ejecutar el análisis, la sección del manual del programa dedicada a las encuestas, en el apartado sobre estimación de varianzas, contiene todas las fórmulas necesarias a fin de calcular la prevalencia, la varianza y el intervalo de confianza de 95% de cada resultado.

En la sección 10.1 se define el peso de muestreo de los consultorios. El peso de muestreo de los pacientes del consultorio  $i$  se define como  $M_i$  dividido por el número de pacientes que han recibido tratamiento durante 12 meses (o durante 48 meses y más) y cuentan con datos de amplificación de la viremia de ese consultorio. El peso global es el producto del peso de muestreo del consultorio y el peso de muestreo de los pacientes. Todos los pacientes que cuentan con determinaciones de la viremia se califican ya sea con supresión de la viremia (variable indicadora de supresión de la viremia = 1) o sin supresión (variable indicadora de supresión de la viremia = 0). La prevalencia se calcula usando un cociente. El numerador corresponde a una estimación del número total de pacientes en el país fidelizados al tratamiento durante 12 meses (o durante 48 meses y más) que lograron la supresión de la viremia. El denominador corresponde a una estimación del número total de pacientes en el país fidelizados al tratamiento durante 12 meses (o 48 meses y más). La varianza se calcula mediante una linealización. Se puede calcular un intervalo de confianza de 95% aplicando una fórmula corriente de Wald o una transformación logarítmica (modelo Logitio, preasignado en Stata).

## 1.3 Análisis de los datos: Resultado 1b

El resultado 1b mide la supresión de la viremia (menos de 1000 copias/ml) a escala de la población, en las personas que han recibido TARV con regímenes de primera línea durante 12 meses (o 48 meses y más) y que se han fidelizado a la atención. El resultado 1b es un análisis de subpoblaciones de los datos utilizados en el resultado 1a. En el análisis de datos se utilizan los mismos pesos del muestreo descritos con el resultado 1a. La población se restringe a los pacientes que reciben regímenes de primera línea, usando el comando de subpoblación en Stata. Todos los pacientes que reciben regímenes de primera línea y cuentan con determinación de la viremia, se califican ya sea con supresión de la viremia (variable indicadora de supresión de la viremia = 1) o sin supresión (variable indicadora de

45. Manual de Stata. Datos de encuestas.



supresión de la viremia = 0). La prevalencia se calcula usando un cociente. El numerador corresponde a una estimación del número total de pacientes en el país, fidelizados al tratamiento con regímenes de primera línea durante 12 meses (o 48 meses y más) que lograron suprimir la viremia. El denominador corresponde a una estimación del número total de pacientes en el país fidelizados al tratamiento con medicamentos de primera línea durante 12 meses (o 48 meses y más). La varianza se calcula mediante una linealización. Se puede calcular un intervalo de confianza de 95% aplicando una fórmula corriente de Wald o una transformación logarítmica (modelo Logitio, preasignado en Stata).

## 1.4 Análisis de los datos: Resultado 1c

El resultado 1c mide la supresión de la viremia (menos de 1000 copias/ml) a escala de la población, en las personas que han recibido un TARV con regímenes de primera línea que comportan INNTI durante 12 meses (o durante 48 meses y más) y que se han fidelizado a la atención. El resultado 1c constituye un análisis de subpoblaciones de los datos utilizados para el resultado 1a. En el análisis de datos se utilizan los mismos pesos del muestreo descritos con el resultado 1a. La población se restringe a los pacientes que reciben regímenes de primera línea basados en INNTI, usando el comando de subpoblaciones en Stata. Todos los pacientes que reciben regímenes de primera línea que comportan INNTI y cuentan con determinación de la viremia, se califican ya sea con supresión de la viremia (variable indicadora de supresión de la viremia = 1) o sin supresión (variable indicadora de supresión de la viremia = 0). La prevalencia se calcula usando un cociente. El numerador corresponde a una estimación del número total de pacientes en el país fidelizados al tratamiento con regímenes de primera línea que comportan INNTI durante 12 meses (o durante 48 meses y más), que lograron la supresión de la viremia. El denominador corresponde a una estimación del número total de pacientes en el país fidelizados al tratamiento con regímenes de primera línea que comportan INNTI durante 12 meses (o 48 meses y más). La varianza se calcula mediante una linealización. Se puede calcular un intervalo de confianza de 95% aplicando una fórmula corriente de Wald o una transformación logarítmica (modelo Logitio, preasignado en Stata).

## 1.5 Análisis de los datos: Resultado 2a

El resultado 2a mide la retención de los pacientes a la atención a los 12 meses a escala de la población y concuerda con el indicador definido por la Sesión Especial de la Asamblea General de las Naciones Unidas y el Plan de Emergencia del Presidente de los Estados Unidos para el Alivio del Sida. Los datos se pueden recoger mediante un censo de todos los pacientes en todos los centros. Otra posibilidad es recoger los datos por conducto de una encuesta en los mismos centros que participan en el muestreo destinado a la medición de la supresión de la viremia. Cuando se usa este último método, el peso de muestreo de los consultorios se define en la sección 10.1. El peso de muestreo de los pacientes del consultorio  $i$  se define como el número total de expedientes clínicos elegibles en ese consultorio,  $S_i$ , dividido por el número de expedientes clínicos examinados en ese consultorio, con la exclusión de los casos documentados de transferencia a otro centro. El peso global del muestreo es el producto del peso de muestreo del consultorio y el peso de muestreo de los pacientes. Todos los pacientes, excepto aquellos con una transferencia documentada, se califican ya sea como fidelizados (variable indicadora de retención = 1) o no fidelizados (variable indicadora de retención = 0). La prevalencia se calcula usando un cociente. El numerador corresponde a una estimación del número total de pacientes en el país que iniciaron el tratamiento 12 meses antes del período de la encuesta y se han fidelizado al tratamiento. El denominador es una estimación del número total de pacientes en el país que iniciaron el tratamiento 12 meses antes del período de la encuesta. Se calcula la varianza mediante linealización. Se puede calcular un intervalo de confianza de 95% aplicando una fórmula corriente de Wald o una transformación logarítmica (modelo Logitio, preasignado en Stata).

## 1.6 Análisis de los datos: Resultado 2b

El resultado 2b mide la supresión de la viremia (menos de 1000 copias/ml) a los 12 meses en las personas que conforman la muestra, ajustada en función de la falta de retención. Este estimador supone que ninguno de los pacientes no fidelizados a la atención a los 12 meses logrará la supresión de la viremia.

$$\begin{aligned}\Pr(SV) &= \Pr(SV|Fidelizados) \Pr(Fidelizados) + \Pr(SV|No Fidelizados) \Pr(No Fidelizados) \\ &= \Pr(SV|Fidelizados) \Pr(Fidelizados) + 0\end{aligned}$$

La proporción ajustada de pacientes que han recibido tratamiento durante 12 meses y lograron la supresión de la viremia se calcula usando un cociente.

Las fórmulas se han generalizado para el entorno con estratificación explícita (estratos indizados por  $h = 1, \dots, H$ ), pero son mucho más sencillas cuando no se usa la estratificación ( $H = 1$ ). El peso de muestreo del consultorio se define igual que en la sección 10.1. El peso global,  $W_{hi}$ , es el producto del peso de muestreo del consultorio y  $S_{hi}$  que es el número de expedientes clínicos elegibles para el examen de la retención en el consultorio  $i$  en el estrato  $h$ .

Se utiliza la siguiente fórmula para un cociente, donde  $\tilde{p}_{1,hi}$  corresponde a la estimación específica de la prevalencia de supresión de la viremia a los 12 meses en el consultorio, con base en  $m_{hi}$  observaciones (pacientes con amplificación de la viremia) y  $\tilde{p}_{FID,hi}$  es la estimación específica de la prevalencia de retención a los 12 meses en el consultorio con base en  $S_{hi}$  observaciones (expedientes clínicos, con exclusión de las transferencias documentadas). El numerador corresponde a una estimación del número total de pacientes en el país que iniciaron tratamiento 12 meses antes del período de la encuesta y lograron suprimir la viremia. El denominador es una estimación del número total de pacientes que iniciaron tratamiento 12 meses antes del período de la encuesta en el país.

$$\begin{aligned}\tilde{V}_h &= \sum_{i=1}^{n_h} W_{hi} \tilde{p}_{1,hi} \tilde{p}_{FID,hi} \\ \tilde{V} &= \sum_{h=1}^H \tilde{V}_h \\ \tilde{S}_h &= \sum_{i=1}^{n_h} W_{hi} \\ \tilde{S} &= \sum_{h=1}^H \tilde{S}_h \\ \tilde{p}_2 &= \frac{\tilde{V}}{\tilde{S}}\end{aligned}$$

A continuación se presenta la fórmula de la varianza linealizada de este estimador, que incorpora la corrección para poblaciones finitas a nivel del consultorio, de los pacientes para los pacientes con supresión de la viremia y de los pacientes para el examen de la retención en los expedientes clínicos.

$$\begin{aligned}\hat{v}\text{ar}(\tilde{V}) &= \sum_{h=1}^H \left(1 - \frac{n_h}{N_h}\right) \frac{n_h}{n_h - 1} \sum_{i=1}^{n_h} \left( W_{hi} \tilde{p}_{1,hi} \tilde{p}_{FID,hi} - \frac{\tilde{V}_h}{n_h} \right)^2 \\ &+ \sum_{h=1}^H \frac{n_h}{N_h} \sum_{i=1}^{n_h} W_{hi}^2 \left\{ \tilde{p}_{1,hi}^2 \left(1 - \frac{S_{hi}}{S_{hi}}\right) \frac{\tilde{p}_{FID,hi}(1 - \tilde{p}_{FID,hi})}{S_{hi}} + \tilde{p}_{FID,hi}^2 \left(1 - \frac{m_{hi}}{M_{hi}}\right) \frac{\tilde{p}_{1,hi}(1 - \tilde{p}_{1,hi})}{m_{hi}} \right. \\ &\left. - \left(1 - \frac{m_{hi}}{M_{hi}}\right) \frac{\tilde{p}_{1,hi}(1 - \tilde{p}_{1,hi})}{m_{hi}} \left(1 - \frac{S_{hi}}{S_{hi}}\right) \frac{\tilde{p}_{FID,hi}(1 - \tilde{p}_{FID,hi})}{S_{hi}} \right\}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \hat{v}ar(\tilde{S}) &= \sum_{h=1}^H \left(1 - \frac{n_h}{N_h}\right) \frac{n_h}{n_h - 1} \sum_{i=1}^{n_h} \left(W_{hi} - \frac{\tilde{S}_h}{n_h}\right)^2 \\ \hat{c}ov(\tilde{V}, \tilde{S}) &= \sum_{h=1}^H \left(1 - \frac{n_h}{N_h}\right) \frac{n_h}{n_h - 1} \sum_{i=1}^{n_h} \left(W_{hi} \tilde{p}_{1,hi} \tilde{p}_{FID,hi} - \frac{\tilde{V}_h}{n_h}\right) \left(W_{hi} - \frac{\tilde{S}_h}{n_h}\right) \\ \hat{v}ar(\tilde{p}_2) &= \frac{1}{\tilde{S}^2} \left\{ \hat{v}ar(\tilde{V}) - 2 \frac{\tilde{V}}{\tilde{S}} \hat{c}ov(\tilde{V}, \tilde{S}) + \frac{\tilde{V}^2}{\tilde{S}^2} \hat{v}ar(\tilde{S}) \right\} \end{aligned}$$

Esta fórmula se simplifica cuando no hay estratificación:

$$\begin{aligned} \hat{v}ar(\tilde{p}_2) &= \left(1 - \frac{n}{N}\right) \frac{1}{\tilde{S}^2} \frac{n}{n-1} \sum_{i=1}^n W_i^2 (\tilde{p}_{1,i} \tilde{p}_{FID,i} - \tilde{p}_2)^2 \\ &\quad + \frac{1}{\tilde{S}^2} \frac{n}{N} \sum_{i=1}^n W_i^2 \left\{ \left(1 - \frac{s_i}{S_i}\right) \tilde{p}_{1,i}^2 \frac{\tilde{p}_{FID,i}(1 - \tilde{p}_{FID,i})}{s_i} + \left(1 - \frac{m_i}{M_i}\right) \tilde{p}_{FID,i}^2 \frac{\tilde{p}_{1,i}(1 - \tilde{p}_{1,i})}{m_i} \right. \\ &\quad \left. - \left(1 - \frac{s_i}{S_i}\right) \left(1 - \frac{m_i}{M_i}\right) \frac{\tilde{p}_{FID,i}(1 - \tilde{p}_{FID,i}) \tilde{p}_{1,i}(1 - \tilde{p}_{1,i})}{s_i m_i} \right\} \end{aligned}$$

Se puede calcular un intervalo de confianza de 95% de la siguiente manera:  $\tilde{p}_2 \pm t_{n-H, 0.975} \sqrt{\hat{v}ar(\tilde{p}_2)}$

El intervalo anterior es un intervalo de tipo Wald para la proporción. Otras posibilidades para estimar el intervalo de confianza son la transformación del intervalo a una escala logit o el cálculo de un intervalo de Wilson usando el tamaño muestral eficaz.

## 1.7 Análisis de los datos: Resultado 3a

El resultado 3a mide la prevalencia de FRVIH en las personas de la muestra que han recibido el TARV durante 12 meses  $\pm$  3 meses (o durante 48 meses y más) que presentan una viremia con más de 1000 copias/ml. El resultado 3a es un análisis de una subpoblación de los datos globales, pues se restringe la población a las personas que no obtuvieron la supresión de la viremia.

El peso de muestreo de los consultorios se define en la sección 10.1. El peso de muestreo de los pacientes se define en la sección 10.2. También es necesario definir un ponderador para todos los resultados de FRVIH que compense la falta de respuesta por fallo de la genotipificación. Para todas las personas con un genotipo observado, su peso de muestreo por falta respuesta se define como el número de pacientes en quienes se observó fallo de supresión de la viremia en su consultorio, dividido por el número de pacientes con fallo de supresión de la viremia observado y con un genotipo observado en su consultorio. El peso de muestreo por falta respuesta supone que el fracaso de la genotipificación no está relacionado con la presencia de mutaciones de FRVIH. Para todas las personas con un genotipo faltante, su peso de muestreo por falta de respuesta se califica como faltante. Para todas las personas con supresión de la viremia, su peso por falta de respuesta es igual a 1. El peso general es el producto de los pesos de muestreo del consultorio, del paciente y de la falta de respuesta.

La población se limitó a los pacientes que no obtuvieron la supresión de la viremia, mediante el comando de subpoblación en Stata. Todos los pacientes sin supresión de la viremia que cuentan con genotipos se califican ya sea como casos con FRVIH (variable indicadora para cualquier mutación de farmacorresistencia del VIH = 1) o sin ninguna FRVIH documentada (variable indicadora para cualquier mutación de farmacorresistencia del VIH = 0). La prevalencia se calcula usando un cociente. El numerador corresponde a una estimación del número total de pacientes en que han recibido TARV durante 12 meses  $\pm$  3 meses (o 48 meses y más) que no lograron la supresión de la viremia y en quienes se detectaron mutaciones de FRVIH. El denominador es una estimación del número

total de pacientes que han recibido tratamiento durante 12 meses  $\pm$  3 meses (o 48 meses y más) en el país, fidelizados al tratamiento durante 12 meses  $\pm$  3 meses (o 48 meses y más) que no obtuvieron la supresión de la viremia. La varianza se calcula mediante linealización. Se puede calcular un intervalo de confianza de 95% aplicando una fórmula corriente de Wald o una transformación logarítmica (modelo Logitio, preasignado en Stata).

### 1.8 Análisis de los datos: Resultado 3b

El resultado 3b mide la prevalencia de FRVIH en las personas de la muestra en regímenes de primera línea que presentan una viremia con más de 1000 copias/ml que han recibido TARV durante 12 meses  $\pm$  3 meses (o durante 48 meses y más). El resultado 3b es un análisis de una subpoblación de los datos usados con el resultado 3a. El análisis de los datos se lleva a cabo usando los mismos pesos de muestreo descritos con el resultado 3a. La población se limitó a los pacientes que recibían regímenes de primera línea, usando el comando de subpoblación en Stata, además de las restricciones descritas con el resultado 3a. Todos los pacientes que recibían regímenes de primera línea, que no lograron la supresión de la viremia y que contaban con un genotipo se califican ya sea como portadores de FRVIH (variable indicadora para cualquier mutación de farmacorresistencia del VIH = 1) o sin ninguna FRVIH documentada (variable indicadora para cualquier mutación de farmacorresistencia del VIH = 0). La prevalencia se calcula usando un cociente. El numerador corresponde a una estimación del número total de pacientes que han recibido TARV con regímenes de primera línea durante 12 meses  $\pm$  3 meses (o durante 48 meses y más), que no lograron suprimir la viremia y en quienes se detectaron mutaciones de FRVIH. El denominador es una estimación del número total de pacientes que han recibido regímenes de TARV de primera línea durante 12 meses  $\pm$  3 meses (o 48 meses y más) que no lograron suprimir la viremia. Se calcula la varianza mediante linealización. Se puede calcular un intervalo de confianza de 95% aplicando una fórmula corriente de Wald o una transformación logarítmica (modelo Logitio, preasignado en Stata).

### 1.9 Análisis de los datos: Resultado 3c

El resultado 3c mide la prevalencia de FRVIH en las personas de la muestra que han recibido TARV con regímenes de primera línea que comportan INNTI durante 12 meses  $\pm$  3 (o durante 48 meses y más) y presentan una viremia con más de 1000 copias/ml. El resultado 3c es un análisis de una subpoblación de los datos usados para el resultado 3a. El análisis de los datos se lleva a cabo usando los mismos pesos de muestreo descritos con el resultado 3a. La población se restringe a los pacientes que recibían regímenes de primera línea basados en INNTI usando el comando de subpoblación en Stata, además de las restricciones descritas con el resultado 3a. Todos los pacientes en regímenes de primera línea sin supresión de la viremia que contaban con genotipos se califican ya sea como portadores de FRVIH (variable indicadora para cualquier mutación de farmacorresistencia del VIH = 1) o sin ninguna FRVIH documentada (variable indicadora para cualquier mutación de farmacorresistencia del VIH = 0). La prevalencia se calcula usando un cociente. El numerador corresponde a una estimación del número total de pacientes en TARV durante 12 meses  $\pm$  3 (o 48 meses y más) con regímenes de primera línea que comportan INNTI que no lograron la supresión de la viremia y en quienes se detectaron mutaciones de FRVIH. El denominador es una estimación del número total de pacientes en TARV de primera línea durante 12 meses  $\pm$  3 (o 48 meses y más), que recibían regímenes basados en INNTI y que no lograron suprimir la viremia. Se calcula la varianza mediante linealización. Se puede calcular un intervalo de confianza de 95% aplicando una fórmula corriente de Wald o una transformación logarítmica (modelo Logitio, preasignado en Stata).

### 1.10 Análisis de los datos: Resultado 4

El resultado 4 es la prevalencia de FRVIH en todas las personas de la muestra que han recibido TARV durante 12 meses  $\pm$  3 meses (o durante 48 meses y más). El análisis de los datos se lleva a cabo usando los mismos pesos de muestreo descritos con el resultado 3a, pero en el resultado 4 no se restringe la población. Todos los pacientes con mediciones observadas de la viremia se definen

ya sea como portadores de FRVIH (variable indicadora para cualquier mutación de farmacorresistencia del VIH = 1) o sin ninguna FRVIH documentada (variable indicadora para cualquier mutación de farmacorresistencia del VIH = 0). Se supone que todos los pacientes con supresión de la viremia no presentan ninguna FRVIH documentada. La prevalencia se calcula usando un cociente. El numerador corresponde a una estimación del número total de pacientes en TARV durante 12 meses  $\pm$  3 (o 48 meses y más) fidelizados al tratamiento en el país, que no lograron suprimir la viremia y en quienes se detectaron mutaciones de FRVIH. El denominador es una estimación del número total de pacientes en TARV durante 12 meses  $\pm$  3 meses (o 48 meses y más) fidelizados al tratamiento en el país. Se calcula la varianza mediante linealización. Se puede calcular un intervalo de confianza de 95% aplicando una fórmula corriente de Wald o una transformación logarítmica (modelo Logitio, preasignado en Stata).













**Organización  
Panamericana  
de la Salud**



**Organización  
Mundial de la Salud**

OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**



9 789275 318591